Zyklusabhängige Ocytocinfreisetzung beim Rind unter besonderer Berücksichtigung der ovariellen Sekretion

Bernhard Bullermann

Diss. München
1984

Aus dem Institut für Physiologie
der Südd. Versuchs- und Forschungsanstalt
für Milchwirtschaft - Weihenstephan
der Techn. Univ. München

Direktor: Professor Dr. Heinrich Karg

vorgelegt über das
Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und
Ernährungsphysiologie der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

ZYKLUSABHÄNGIGE OCYTOCINFREISETZUNG BEIM RIND UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER OVARIELLEN SEKRETION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Bernhard Bullermann
aus
Deggendorf
München 1983

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. W. Leidl

Referent: Prof. Dr. U. Lösch

Korreferent: Prof. Dr. M. Rüsse

Tag der Promotion: 24. Februar 1984

- Inhaltsverzeichnis -

1.	Literatur	1
1.1	Allgemeines	1
1.1.1	Geschichte des Ocytocins	1
1.1.2	Chemische Eigenschaften und Struktur	2
1.1.3	Synthese und Speicherung	3
1.1.4	Freisetzung von Ocytocin	6
1.1.5	Wirkungsmechanismus von Ocytocin und physiologische Wirkungen	7
1.1.6	Transport von Ocytocin im Blut und Ausscheidung	9
1.1.7	Meßmethoden	10
1.2	Wirkung von Ocytocin auf das Zyklusgeschehen	11
1.2.1	Einfluß von exogen zugeführtem Ocytocin auf die Zykluslänge	11
1.2.2	Wechselbeziehung Ocytocin - Prostaglandine	15
1.2.3	Modulierung der Ocytocinfreisetzung durch andere Hormone	19
2.	Methodik der Bestimmung von Ocytocin und Progesteron sowie Versuchsanordnung	21
2.1.	Bestimmung von Ocytocin mit dem Radioimmuntest	21
2.1.1	Extraktion von Ocytocin aus dem Plasma	22
2.1.1.1	Acetonextraktion	22
2.1.1.2	Kartuschenextraktion	22
2.1.2	Gewinnung des Antiserums	23
2.1.3	Markierung von Ocytocin	23
2.1.4	Radioimmuntest	24
2.1.5	Testauswertung	25
2.2.	Progesteronbestimmung	25

2.3.	Versuchsanordnung	2
2.3.1	Entnahmetechnik der Blutproben	2
2.3.2	Zeitplan für die Probenentnahmen aus der Vena jugularis	2
2.3.3.	Simultane Probenentnahmen aus der Vena jugularis und Vena cava caudalis	2
2.3.4	Zeitplan der Probenentnahmen für die Versuche mit Prostaglandinapplikation	2
3.	Ergebnisse	3
3.1.	Ergebnis der infrequenten Entnahmen des Vorversuchs (Proben aus der Vena jugularis)	3
3.2.	Ergebnis der frequenten Entnahmen des Hauptversuchs (Proben aus der Vena jugularis)	3
3.3.	Ergebnis der vergleichenden Messungen in der Vena jugularis und Vena cava	4
3.4.	Einfluß von Prostaglandin auf die Ocytocin-freisetzung	5
3.4.1	Bestimmung des Ocytocingehalts von Blutproben aus der Vena jugularis	5
3.4.2	Bestimmung des Ocytocingehalts von Blutproben aus der Vena jugularis und Vena cava caudalis	6
4.	Diskussion	7
4.1	Ocytocinfreisetzung in Abhängigkeit vom Zyklus	7
4.2	Ovarielles Ocytocin	7
5.	Zusammenfassung	7
6.	Literaturverzeichnis	7

1. Literatur

1.1 Allgemeines

1.1.1 Geschichte des Ocytocins +)

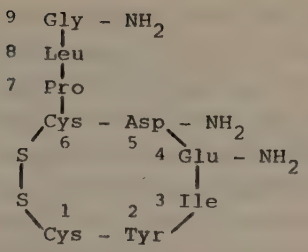
Auf dem ersten Symposium der Colston Society in Bristol 1956, mit dem Titel " The Neurohypophysis ", war der damals schon 80-jährige Sir Henry Dale eingeladen, den Einführungsvortrag zu halten. Er tat dies unter dem Titel " Evidence concerning the endocrine functions of the neurohypophysis and its nervous controll " (DALE 1957). Hierin beschrieb er seine Entdeckung aus dem Jahre 1906 über den stimulierenden Einfluß von neurohypophysären Extrakten auf den Uterus (DALE 1906). Durch intravenöse Verabreichung von getrocknetem Rinderhypophysenmaterial an Katzen im Stadium der frühen Trächtigkeit war es ihm damals gelungen, den Blutdruck zu erhöhen und Uteruskontraktionen auszulösen. (Den blutdruckerhöhenden Effekt hatten schon vor ihm OLIVER und SCHÄFER 1895 beobachtet.) Im Jahre 1909 bewies DALE diese Wirkungen durch in-vitro und in-vivo-Versuche auch beim Hund, Meerschweinchen, bei der Ratte und beim Kaninchen. Noch im selben Jahr wurde dieser ocytocische Effekt von neurohypophysären Extrakten von drei weiteren Autoren unabhängig voneinander bekräftigt: FRANKL-HOCHWART und FRÖHLICH (1909) erreichten diese Wirkung durch intravenöse Verabreichung von wie sie es nannten " Pituitrin " bei Kaninchen, dasselbe gelang auch OTT und SCOTT (1909). BELL (1909) verabreichte Hypophysenhinterlappenextrakte an schwangere Frauen im Rahmen der Geburtshilfe und konnte in zwei Fällen bei der anschließenden Sectio caesarea sehen, daß sich der Uterus zu einer Kugel zusammenzog.

+) Die Schreibweise " Ocytocin " folgt den Empfehlungen der IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (1975) und wurde der älteren Schreibweise " Oxytocin " vorgezogen, da sie der etymologischen Wurzel des Wortes näherkommt. Der Name dieses Hormons ist vom griechischen OKYTOKOS = schnelle Geburt abgeleitet und hat mit der Vorsilbe OXY, die zu Verwechslungen mit Oxygen (Sauerstoff) führen könnte, nichts zu tun.

FOGES und HOFSTÄTTER (1910) setzten Pituitrin mit Erfolg zur
Behandlung von post-partum-Blutungen ein, HOFBAUER (1911) zu
Therapie bei verzögerter Geburt.
Alle diese Extrakte, die zu dieser Zeit zum Teil schon in der
Humanmedizin verwendet wurden, enthielten unphysiologisch hohe
Dosen und lösten in einigen Fällen wegen des Vasopressineinflu
auf die Gefäße schockähnliche Zustände aus. Therapeutische Men
angaben für die Geburtshilfe beim Menschen wurden zum ersten M
von BOURNE und BURN (1927) beschrieben, die zwei Units vom
Hypophysenhinterlappenextrakt als ausreichend zur Auslösung vo
Uteruskontraktionen hielten.
Die ersten Berichte über den Einfluß von Hypophysenhinterlappe
extrakten auf die Milchdrüse stammen von OTT und SCOTT (1910
die bei Ziegen nach intravenöser Verabreichung von "Infundibu-
lin " eine Steigerung der Milchsekretion von 5 auf 405 Tropfen
pro 5 Minuten erzielen konnten. SCHÄFER und MACKENZIE (1911)
gelang Entsprechendes auch bei Hund und Katze, GAVIN (1913)
war mit dieser Methode bei Kühen erfolgreich, obwohl er das
Tagesgemelk damit nicht steigern konnte. Daß diese Wirkung auf
Milchdrüse durch Kontraktion der Milchgänge und Alveolen zusta
kommt, ist erstmals von SCHÄFER (1915) und von GAINES (1915
bewiesen worden. Durch Untersuchungen an lebenden Milchdrüsen-
zellen gelang es LINZELL (1955), den kontraktilen Einfluß vo
Ocytocin auf die Alveolen sichtbar darzustellen.
Inzwischen sind diese schon Anfang dieses Jahrhunderts durch
empirische Forschungen nachgewiesenen Eigenschaften von Ocytoci
von vielen Autoren bestätigt und der Wirkungsmechanismus aufge-
klärt worden.

1.1.2 Chemische Eigenschaften und Struktur

Ocytocin ist ein Nonapeptid, das durch eine Disulfidbrücke
zwischen den Cysteinresten in Position 1 und 6 den Charakter
eines zyklischen Peptids erhält (BUDDECKE 1977).



Die Aufklärung dieser Aminosäuresequenz gelang unabhängig voneinander 1953 DU VIGNEAUD et al. und TUPPY. Ein Jahr später bereits beschrieben DU VIGNEAUD et al. (1954) die chemische Synthese für Ocytocin, wodurch zum ersten Mal die Herstellung eines Peptidhormons gelang.
Das Molekulargewicht von Ocytocin beträgt 1007, der isoelektrische Punkt liegt bei pH 7,7 (BUDDECKE 1977). Die Löslichkeit in Wasser ist gut, am stabilsten verhält sich Ocytocin im sauren pH-Bereich (ADAMSON et al. 1958).
Bisher wurden insgesamt 8 Peptide mit teils ocytocin-, teils vasopressinartiger Wirkung gefunden: Neben Ocytocin existieren Mesotocin, Isotocin, Glumitocin, Valitocin und Aspargtocin. (ACHER 1974). Vasopressin ist bisher nur bei den Säugetieren identifiziert worden und zwar in Form von Lysin-Vasopressin beim Schwein und Arginin-Vasopressin bei den übrigen Tieren. Bei den Nichtsäugern wird anstelle des Vasopressins Vasotocin gebildet.

Inzwischen sind neben diesen natürlich vorkommenden Hormonen eine große Anzahl synthetischer Ocytocinanaloga dargestellt worden, die entweder ebenfalls eine ocytocische Wirkung besitzen (SMITH 1967) oder im Sinne einer kompetitiven Hemmung Ocytocin spezifisch von seinem Rezeptor verdrängen(CHAN et al. 1974). Es hat sich herausgestellt, daß für die ocytocinartige Aktivität der Asparaginrest in Position 5 und der Glycinrest in Position 9 am Molekül unbedingt erforderlich sind.

1.1.3 Synthese und Speicherung

Die eigentlichen Bildungsstätten von Ocytocin sind nicht, wie früher angenommen, die Pituizyten des Hypophysenhinterlappens, sondern die Nervenzellen, lokalisiert in bestimmten Kernen des

Hypothalamus (SCHARRER und SCHARRER 1954, BARGMANN 1957).

Bei den Reptilien, Vögeln und Säugetieren werden Ocytocin aber auch Vasopressin, in den Ganglienzellen des Nucleus supr opticus und Nucleus paraventricularis produziert. Dagegen be- steht bei den niederen Wirbeltieren dieses System aus einer e zelnen Gruppe von Neuronen des vorderen Hypothalamus, dem Nuc leus praeopticus, dessen Axone in der Neurohypophyse endigen (VALTIN et al. 1974). Die in diesen Hypothalamuskernen durc Neurosekretion gebildeten Hormone gelangen über die grobkalib gen Fasern des Tractus supra-optico-hypophyseus und Tractus paraventriculo-hypophyseus, welche den Hypophysenstiel in der Längsachse durchlaufen, in die Neurohypophyse, wo sie gespei- chert und dann über die Blutbahn an den Körper abgegeben werd Diese funktionelle Einheit zwischen beiden Arealen kommt auch anatomisch sichtbar zum Ausdruck, indem Neurohypophyse und Hy thalamus zum einen entwicklungsmäßig aus demselben Gehirnare dem Diencephalon, entstehen, zum anderen zeitlebens über den Hypophysenstiel miteinander verbunden bleiben (MICHEL 1972, SEIFERLE 1975).

Bei den Säugetieren, wo zwei verschiedene Nuclei existieren, bestehen Hinweise auf eine räumlich getrennte Hormonproduktio wobei der Nucleus paraventricularis vor allem für die Ocytoci der Nucleus supraopticus für die Vasopressinsynthese verantwo lich ist (AULSEBROOK und HOLLAND 1969 a, BISSET et al. 1967 Für diese Theorie spricht, daß nur die elektrische Zerstörung des Nucleus supraopticus einen Diabetes insipidus auslöste (KMENT 1976), dagegen die Zerstörung des Nucleus paraventri laris zu einer Vermindung des Ocytocingehaltes im Hypophysen hinterlappen, aber zu keiner Veränderung beim Vasopressin füh (OLIVECRONA 1957). Auch Versuche bei Ratten mit erblich bed tem Diabetes insipidus zeigten entsprechende Ergebnisse: Die Tiere besaßen zwar einen absoluten Mangel an biologisch aktiv Vasopressin, gleichzeitig jedoch lief die Ocytocinsynthese un stört ab. Bemerkenswerterweise trat hierbei das gering vorhan neurosekretorische Material (NSM) in deutlich traubenförmig Gebilden auf, umgeben von Bezirken, die kein NSM enthielten. nur Ocytocin und kein Vasopressin vorhanden war, ordneten die Autoren diese Gebilde der alleinigen Ocytocinsynthese zu (VA

1967, VALTIN et al. 1965, SOKOL und VALTIN 1967). Diese Ein-Neuron-ein-Hormon-Hypothese wird durch Arbeiten von LA BELLA (1968) bestätigt. Durch Zentrifugieren konnte er aus Hypophysenhinterlappenhomogenisat Partikel mit Nervenendigungen isolieren, wobei er vasopressinreiche in der dunkleren, ocytocinreiche in größerer Anzahl in der helleren Schicht fand. RECHARDT (1969) unterscheidet ebenfalls histologisch zwischen " dunklen " Zellen, die Vasopressin produzieren und " hellen " Zellen, die Ocytocin bilden. Auch die Untersuchungen von BINDLER et al. (1967) zeigen, daß die einzelne Zelle entweder nur Ocytocin oder nur Vasopressin synthetisiert.

Experimente, die die intrazelluläre Bildung der neurohypophysären Hormone betreffen, sind bisher nur mit Vasopressin durchgeführt worden. Über die Syntheseschritte für Ocytocin ist wenig bekannt, erfolgt aber wahrscheinlich ähnlich wie für Vasopressin. Nach SACHS et al. (1969) wird Vasopressin in den Ribosomen gebildet und zwar als Vorstufe in Form eines inaktiven Precursor. Von diesem Protein wird dann wahrscheinlich im Golgiapparat, in den bereits gebildeten neurosekretorischen Granula und möglicherweise in anderen Zellorganellen das aktive Vasopressinmolekül abgespalten. Der weitere Transport erfolgt in den schon genannten Sekretkörnchen, die aus dem Peptidhormon, dem Trägerprotein und einer Membran bestehen. Sie sind von BARGMANN (1957) mit Hilfe der GOMORI-Färbung histologisch dargestellt worden und haben einen Durchmesser von 1200 - 3000 Å (BARGMANN 1958). Bei den Trägerproteinen handelt es sich um Partikel mit einem Molekulargewicht von ca. 20 000 (HOLLENBERG et al. 1968), die, nach ihrem Entdecker als VAN DYKE-Proteine bezeichnet, heute Neurophysine genannt werden. Hierbei unterscheiden HOLLENBERG et al. (1968) zwischen Neurophysin I und II, was auch von ROBINSON et al. (1971) und LEGROS (1978) bestätigt wird. Dagegen fanden UTTENTHAL und HOPE (1970) beim Schwein 3 Neurophysine. Auch beim Schaf konnten MOORE und WATKINS (1979) 3 Neurophysine identifizieren, wobei die Autoren Ocytocin mit Neurophysin I und/oder Neurophysin II, Vasopressin mit Neurophysin III in Zusammenhang bringen. Durch histochemische Untersuchungen konnten VANDESANDE et al. (1974) zeigen, daß vasopressinproduzierende Neuronen mit Neurophysin II-Neuronen, ocytocinproduzierende Neurone mit Neuro-

physin I-Neuronen identisch sind. Hieraus folgerten sie, daß Neurophysin I das Trägerprotein für Ocytocin und Neurophysin II der Carrier für Vasopressin darstellt. Diese Trägerprotein produzierenden Neurone waren in beiden Kernen vorhanden, wobei allerdings im Nucleus supraopticus die Vasopressin-Neurophysin Neurone dominierten und umgekehrt im Nucleus paraventricularis die Ocytocin-Neurophysin I-Neurone.
Die an diese Trägerproteine innerhalb der Sekretkörnchen gebundenen Peptidhormone werden innerhalb der Axone zum Hypophysenhinterlappen transportiert und dort gelagert.

1.1.4 Freisetzung von Ocytocin

Nach DOUGLAS (1963) wird die Freisetzung von Ocytocin im Hypophysenhinterlappen durch Impulse verursacht, die vom Nucleus supraopticus und paraventricularis stammen. Sie verursachen eine Depolarisation der Nervenendigungen in der Neurohypophyse mit Folge eines verstärkten Einströmens von Ca-Ionen. Erst das Auftreten dieser freien Ca^{++}-Ionen löst den eigentlichen Freisetzungsvorgang der Hormone aus. Dies geschieht auf dem Weg der Exocytose (DREIFUSS et al. 1973).
Für die Ocytocinfreisetzung aus dem Hypophysenhinterlappen sind im wesentlichen folgende Reize verantwortlich: zum einen taktile Reize, die von der Milchdrüse ausgehen, z. B. Melken oder Saugen, zum anderen eine Stimulation der übrigen Genitalorgane wie Dehnung von Uterus, Cervix und Vagina. Die Vermittlung erfolgt hierbei durch einen Reflexbogen, dessen afferenter Schenkel aus Impulsen besteht, die durch Reizung von sensiblen Nervenendigungen erzeugt werden. Diese Impulse gelangen über Nervenbahnen zum Rückenmark, steigen von dort zur hypothalamischen Gehirnregion auf und verursachen dort durch eine Stimulation der Nuclei die Ocytocinfreisetzung aus der Neurohypophyse, wobei die Abgabe in die Blutbahn den efferenten Schenkel dieses Reflexbogens darstellt. Bei der Kuh nimmt dieser Sekretionsreflex durchschnittlich 35 Sekunden Zeit in Anspruch, beim Schwein etwa 25 Sekunden (ZEROBIN 1976).
Eine Hemmung der Ocytocinfreisetzung ist einmal durch die Katecholamine Adrenalin sowie Noradrenalin, zum anderen durch end

gene Opiate (Endorphine, Enkephaline) möglich. Deren Angriffspunkt ist zum einen zentral, er führt zu einer Blockade der Ocytocinfreisetzung im Hypophysenhinterlappen, zum anderen verhindert die durch die Katecholamine ausgelöste Vasokonstriktion den Ocytocintransport zu den kontraktilen Fasern. So wird auch verständlich, daß der Milchejektionsreflex bei Stresseinfluß ausgeschaltet ist (" Aufziehen der Milch "). In ähnlicher Weise kann auch im Rahmen der Geburt Adrenalin über eine Stimulation der ß-Rezeptoren im Myometrium eine Relaxation des Uterus bewirken bzw. Kontraktionen verhindern (RÜSSE 1979). Neben diesen Stressfaktoren sind auch andere pharmakologische Substanzen hemmend wirksam: Äthanol ist z. B. in der Lage, den Milchejektionsreflex zu unterdrücken (COBO 1973, FUCHS et al. 1963, WAGNER und FUCHS 1968) .
Die Ocytocinausschüttung wird aber nicht nur durch Reizung der Hypothalamuskerne bzw. Stimulation der Genitalorgane bewerkstelligt, es dürften auch Einflüsse von Seiten des Großhirns auf den Reflexbogen vorhanden sein. Hierzu gehören olfaktorische, akustische und optische Reize. Ein sichtbarer Beweis hierfür ist die Tatsache, daß das Einschießen der Milch bei Kühen schon allein durch die Geräusche der Melkeimer oder durch das Auftreten des Melkers ausgelöst werden kann, bevor eine Stimulation der Zitzen stattgefunden hat (CLEVERLY UND FOLLEY 1970).

1.1.5 Wirkungsmechanismus von Ocytocin und wichtigste physiologische Wirkungen

Ocytocin gehört zu den Hormonen, die fast augenblicklich nach ihrer Freisetzung wirken, indem sie mit einem an den Membranen der Zellen des Erfolgsorgans lokalisierten spezifischen Rezeptor reagieren und dadurch eine Sofortreaktion innerhalb der Zelle auslösen können (BUDDECKE 1977). Hierbei müssen das Hormonmolekül und der zellmembranständige Rezeptor zueinander passen wie etwa Schlüssel und Schloß, die Bindung ist also streng spezifisch. CRANKSHAW et al. (1978) konnten die Ocytocinrezeptoren auf der Zellmembran der glatten Muskelzelle lokalisieren. Die Bindung zwischen Rezeptor und Hormon führt zur Bildung von Enzymen an der Innenseite der Zellmembran, die nach mehreren Reaktionsschritten die Freisetzung bestimmter Geninformationen einleiten. Diese ver-

anlassen die Zelle schließlich zu der für sie typischen Leist
(KMENT 1976). Für die Kontraktion der Myoepithel- bzw. Myom
zelle ist die Anwesenheit von Ca^{++}-Ionen unerläßlich (SOLOFF
PEARLMUTTER 1979), gleichzeitig kommt es zu einer Zunahme de
Kaliumaustritts aus der Zelle (KLEINHAUS und KAO 1969) und
beim graviden Uterus zu einer Erhöhung der Natriumpermeabilit
(KMENT 1976). Die ebengannten Abläufe führen zu einer Herab
setzung des Membranruhepotentials. Dadurch wird die Reizschwe
erniedrigt, so daß in der Folge vermehrt Aktionspotentiale au
ten (RÜSSE 1968). Je nach Reizintensität kommt es dann zur
Kontraktion von einzelnen oder mehreren Muskelzellen, wobei d
Amplitude verstärkt und die Frequenz erhöht wird (DÖCKE 196

Die wichtigsten Zielorgane für Ocytocin sind die Milchdrüse u
der Uterus. Dort bewirkt Ocytocin eine Verkürzung der kontra
len Elemente, d. h. einerseits der Myoepithelzelle und andere
seits der Myometriumzelle.
Ausgehend von sensiblen Nervenendigungen in den Zitzen werden
die durch Stimulation erzeugten Erregungen über das Rückenma
zum Hypothalamus geleitet. Vom Hypophysenhinterlappen an die
Blutbahn abgegeben erreicht das Hormon die Erfolgsorgane im E
nämlich die myoepithelialen Korbzellen, welche ein kontrakti
Netzwerk um die Alveolen herum bilden. Diese glattmuskeligen
Zellen kontrahieren sich unter dem Einfluß des Ocytocins, wo
durch die vorher kontinuierlich gebildete alveoläre Milch in
Milchgänge und in die Zisterne gedrückt wird (ZEROBIN 1976)
Dieser Prozeß wird als Milchejektion bezeichnet.
Die Kontraktion der Myometriumzelle kommt durch Reize zustand
die durch Dehnung von Uterus, aber auch von Cervix und Vagina
ausgelöst wird und reflektorisch zu einer Ocytocinausschüttu
führen. Hierbei steigen Tonus und Frequenz der Kontraktionen
linear mit der Hormondosis an (PATIL et al. 1979). Solche
Dehnungsreize werden zum Beispiel während der Geburt erzeugt
Sie können aber auch durch manuelle Stimulation der Genital-
organe ausgelöst werden (BAUMANN 1980). Nach dem Konzept
von FERGUSON (1941) übt die in den Zervikalkanal eintreten
Frucht einen Dehnungsreiz aus, der reflektorisch zu einer
Ocytocinfreisetzung aus der Hypophyse führt. Ocytocin wird

also erst dann ausgeschüttet, wenn ein feto-cervikaler Kontakt hergestellt ist, d. h., wenn der Kopf der Frucht die nervösen Endkörperchen in der Wand des inneren Muttermundes stimuliert und auf diese Weise das neurohormonelle Reflexgeschehen in Gang gesetzt hat (ZEROBIN 1976). Durch Messungen von Ocytocin im Blut konnte gezeigt werden, daß Gipfelwerte erst mit Beginn der Austreibungsphase auftreten (FITZPATRICK 1961, FITZPATRICK und WALMSLEY 1965, KNAGGS 1963, FOLLEY und KNAGGS 1965, CHARD et al. 1970, MCNELLY et al. 1972, FORSLING et al. 1979, SCHAMS und PROKOPP 1979). Demnach scheint dem Ocytocin für die Einleitung der Geburt keine Bedeutung zuzukommen. Die Ansprechbarkeit des Uterus ist aber auch in hohem Maße vom endokrinen Status abhängig: Östrogene machen den Uterus für Ocytocin höchst empfindlich, dagegen wird er durch Progesteron für Ocytocin unempfindlicher (KMENT 1976). Belegt wird dies durch Untersuchungen von NISSENSON et al. (1978), die nach Östradiolbehandlung eine Vergrößerung, nach Progesterongabe eine Verminderung der Anzahl der Ocytocinrezeptoren fanden.

1.1.6 Transport von Ocytocin im Blut und Ausscheidung

Nach der Freisetzung von Ocytocin aus dem Hypophysenhinterlappen wird das Hormon in die Blutbahn abgegeben. Eine Bindung an die Erythrozyten ist dabei unwahrscheinlich. GINSBURG und SMITH (1959) konnten nach Inkubation von Ocytocin in Rattenblut das Hormon vollständig aus dem Plasma wiedergewinnen. Zu ähnlichen Ergebnissen kam FITZPATRICK (1961) bei Versuchen an Schafen. Dagegen ist eine Bindung an die Plasmafraktion eher anzunehmen, aber noch nicht endgültig bewiesen. Versuche hierzu wurden hauptsächlich mit exogen zugeführtem Ocytocin durchgeführt. Während FABIAN (1970) und FABIAN et al. (1969) in Experimenten bei Hunden bzw. beim Menschen durch Ultrafiltration des Plasmas keine Bindung feststellen konnten, kam HELLER (1957) auf Grund von Dialyse- bzw. Ultrafiltrationsversuchen mit Plasmaproteinen von Ratten und vom Menschen zu dem Schluß, daß Ocytocin an ein Protein gebunden ist. Der Autor konnte hierbei nach exogen zugeführtem Ocytocin eine 40 - 60 %-ige Bindung erreichen.
Eine Inaktivierung von Ocytocin im Plasma war bisher noch nicht

nachzuweisen (LAUSON 1974). Dagegen ist eine spezifische Ocy
tocinase im Serum der schwangeren Frau schon lange bekannt
(FEKETE 1930). Dieses Enzym ist eine Aminopeptidase, die der
Ring im Molekül zwischen dem Cysteinrest und dem Tyrosinrest
aufsprengt (TUPPY und NESVADBA 1957). Sie kommt außer bei de
Frau nur noch bei einigen Primaten vor und soll nach SEMM (19
den Uterus vor zu starker Anregung durch Ocytocin schützen.

Aus dem Blutkreislauf wird Ocytocin hauptsächlich von der
Leber und den Nieren, aber auch vom Uterus und der laktierende
Milchdrüse aufgenommen, wie die Versuche von AROSKAR et al.
(1964) mit Tritium-markiertem Hormon gezeigt haben. In diese
Organen finden sich gleichzeitig unspezifische Aminopeptidasen
die Ocytocin inaktivieren können. Die Elimination von Ocytocin
aus dem Kreislauf erfolgt relativ schnell, was zu einer biolo
schen Halbwertzeit (HWZ) von nur wenigen Minuten führt (LAU
1974). Eine Zusammenstellung von Daten hierzu ist von BAUMAN
(1980) durchgeführt worden. Demnach beträgt die HWZ beim Ri
ca. 1 - 2 Minuten, bei der Katze dagegen etwa 8 Minuten. Neue
Untersuchungen beim Rind zufolge (SCHAMS et al. 1979) finde
nach kontinuierlicher intravenöser Infusion von Ocytocin ein
biphasischer Abfall statt, mit einer schnellen Komponente von
$t_{1/2}$= 7 min, sowie einer anschließend langsameren von $t_{1/2}$= 2
min.
Eine Ausscheidung von intaktem Ocytocin kommt nur in geringem
Maße vor. Bei der Ratte waren nach der Infusion von markierte
Ocytocin nur noch 12 - 14 % im Urin nachweisbar (AROSKAR et
1964, IMBERT et al. 1970, WALTER und SHLANK 1971), bei schwa
ren Frauen nach Verabreichung von synthetischem Ocytocin ca.
(GONZALES-PAMIZZA et al. 1961), beim Mann zwischen 0,2 und
0,3 % (FRANDSEN et al. 1971). Dies deutet auf einen fast vo
ständigen Abbau im Organismus hin, könnte aber auch durch ein
hohe Rückresorptionsrate verursacht werden.

1.1.7 Meßmethoden

Die Messung von Ocytocin im Blut erfordert wegen der nur geri
Blutspiegel, die im Bereich von 1 - 5 pg liegen, aufwendige
techniken. Die heute gebräuchlichsten Verfahren sind biologis

und radioimmunologische Verfahren.
Die meisten Biotests für Ocytocin basieren auf der kontraktilen Wirkung des Hormons auf die Uterusmuskulatur (HOLTON 1948, GADDUM 1953, FITZPATRICK 1961, FOLLET und BENTLEY 1964, RORIE und NEWTON 1965) oder auf die myoepithelialen Korbzellen der Milchdrüse (MENDEZ-BAUER et al. 1960, SMITH 1961, RYDEN und SJOHOLM 1962, MOORE und ZARROW 1965, FOLLEY und KNAGGS 1965, BISSET et al. 1967, VAN DONGEN und HAYS 1966).
Die sehr aufwendigen Techniken konnten zum Teil bezüglich ihrer Empfindlichkeit gewisse Bedingungen erfüllen, blieben aber meist in ihrer Spezifität unbefriedigend.
Neben den biologischen kommen heute vor allem radioimmunologische Methoden bei der Bestimmung von Ocytocin zur Anwendung.
Der Radioimmuntest (RIA) ist eine Bestimmungsmethode, in welcher die zu untersuchende Substanz (nicht markiertes Antigen) mit dem spezifischen Antikörper einen Komplex bildet. Wird zudem noch radioaktiv markiertes Antigen in definierter Menge zugeführt, dann kommt es zu einer konkurrierenden Besetzung der Antikörperhaftstellen durch die beiden Antigene. Trennt man nun den Antikörper/Antigen-Komplex ab, so kann entweder aus dem Anteil an verbleibendem, freien markierten Antigen oder aus der Radioaktivität des Komplexes auf die Menge des zu ermittelnden Antigens geschlossen werden (KRUSE-JARRES 1979).
Seit es GILLILAND und PROUT (1965) gelang, Ocytocinantikörper zu produzieren, sind Radioimmuntests für mehrere Tierarten und den Menschen entwickelt worden (CHARD et al. 1970 a, b, c, KATO und TORIGOE 1974, KUMARESAN et al. 1972, PIRON-BOSSUYT et al. 1976, SCHAMS et al. 1979, GOREWIT 1979, ROBINSON 1980).

1.2. Wirkung von Ocytocin auf das Zyklusgeschehen

1.2.1 Einfluß von exogenem Ocytocin auf die Zykluslänge

Die zyklusverkürzende Wirkung von Ocytocin bei Rindern wurde erstmals von ARMSTRONG und HANSEL (1959) beschrieben, die Färsen nach dem Oestrus eine Woche lang täglich Ocytocin injizierten, worauf diese schon nach 8 - 12 Tagen wieder zur Brunst, mit Ovulation kamen. Weiter stellte sich heraus, daß eine Zyklusverkürzung nur dann eintritt, wenn Ocytocin vom 3. bis zum 6. Tag

post oestrum verabreicht wird, nicht aber, wenn es während de ersten drei auf die Brunst folgenden Tage appliziert wird (H SEL 1959) oder zwischen Tag 7 - 13 und 15 - 22 (HANSEL und WAGNER 1960). Dies zeigen auch Versuche von CAMEROUN und FOS GATE (1964), die trotz hoher Ocytocingaben vom Tag 0 - 4 (400 I.U.) keine Verkürzung des nachfolgenden Zyklus hervor rufen konnten.

Mittlerweile ist diese zyklusverkürzende Eigenschaft von Ocyt durch eine Reihe von Autoren bestätigt worden:

AULETTA, CURRIE und BLACK (1972) konnten durch Verabreichun von 100 IU Ocytocin vom 3. - 6. Tag post oestrum eine durch- schnittliche Zykluslänge von 8,7 Tagen hervorrufen, diesen E jedoch bei gleichzeitiger Gabe von Noradrenalin wieder aufheb was mit Isoproteronol nicht gelang. Dasselbe berichten BLACK DUBY (1965), denen ebenfalls eine Blockierung dieser Ocyto wirkung durch Adrenalinhydrochlorid oder Atropin gelang. Dage war es nicht möglich, durch gleichzeitige Gabe von Progestero luteolytische Ocytocinwirkung zu überlagern oder aufzuheben. kombinierter Behandlung wurden vielmehr das Corpus luteum Gew dessen Progesteronkonzentration und - gehalt noch stärker re als mit Ocytocin allein (HARMS, MALVEN 1969). DONALDSON, BASSET und THORBORN (1970) belegten diesen vorzeitigen Oest beginn mit Progesteronmessungen. Während in den ersten 5 Tage des Zyklus das Progesteron noch physiologischerweise anstieg, trat ab Tag 5 eine abfallende Tendenz ein, die nach 4 Tagen z Oestrus führte. Auch MILVAE und HANSEL (1980)konnten ab Zyk tag 5 ein Absinken des Progesterongehalts und nach 8 - 10 Tag einen vorgezogenen Oestrus mit normalem präovulatorischen LH- Gipfel sehen. Daß einem solch verkürzten Zyklus ein durchaus tiler Oestrus folgt, zeigen Untersuchungen von HOPPE, KARCZEW und JEDRUCK (1969). Sie führten in der Brunst, die nach Inj tion von 100 IE Ocytocin täglich von Tag 3 - 5 nach 11 Tagen trat, eine Besamung durch, die zur Trächtigkeit führte und no entwickelte Kälber brachte.

Das exogen verabreichte Ocytocin führt aber nicht nur zu eine Verkürzung des Zyklus, sondern auch zu vielfältigen Veränderu am Genitaltrakt:

DONALDSON (1969), der Kalbinnen täglich über mehrere Zyklen

Ocytocin verabreichte und den Zyklus auf 11 Tage verkürzen konnte, sah bei der anschließenden Laparatomie epitheliale Zysten in den Fimbrien des Eileitertrichters, in der Ampulle und in der Uterusmukosa. Bei 4 Kalbinnen waren zusätzlich große luteinisierte Follikel vorhanden, die er als zystisch deklarierte. HANSEL und WAGNER (1966) sowie STAPLES et al. (1961) konnten in ihren Versuchen bei einigen Tieren zystierende Corpora lutea und verkleinerte Ovarien sehen. Dasselbe beobachteten auch ARMSTRONG und HANSEL (1959) und HARMS, MALVEN (1969): Die Behandlung mit exogenem Ocytocin führte zu einer Verkleinerung der Corpora lutea mit verminderter Anzahl an Luteinzellen und vermehrten Bindegewebseinlagerungen. Histologisch zeigten sind vakuolenhaltige Luteinzellen mit pyknotischen Kernen (SIMMONS und HANSEL 1964).

Einhergehend mit einer geringgradigen Ausbildung des Gelbkörpers ist ein verminderter Progesterongehalt. LHABETSWAR et al. (1964) untersuchten nach Verabreichung von 150 IU Ocytocin von Tag 0 - 6 die Gelbkörper und konnten zum einen eine deutliche Verkleinerung, zum anderen einen reduzierten Progesterongehalt feststellen. HARMS und MALVEN (1969) injizierten 150 IU von Tag 3 - 7 und verkürzten den Zyklus auf 9,4 Tage, bewirkten eine Reduktion des Corpus luteum Gewichts auf ein Drittel und ebenfalls eine signifikante Verminderung des Progesterongehalts. Hierbei soll eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Corpus luteum Nettogewicht, Progesterongehalt, Progesteronkonzentration und Ocytocindosis bestehen (DONALDSON, TAKKEN 1968). CARLSON und BLACK (1969) konnten durch zusätzliche in-vitro-Versuche auch eine Verminderung der Syntheseleistung für Progesteron nachweisen, wobei eine Zugabe von LH zum Inkubationsmedium keinen Unterschied brachte. Dagegen stellten DONALDSON et al. (1965) bei gleichzeitiger Verabreichung von entweder LH oder HCG keine Verminderung von Gewicht und Progesterongehalt der Corpora lutea fest. Der zyklusverkürzende Einfluß des Ocytocins ließ sich weder durch Prolaktin noch HCG beeinflussen.

Über den Wirkungsmechanismus dieser Zyklusverkürzung von Ocytocin geben folgende Veröffentlichungen Aufschluß :

Daß der Uterus hieran in starkem Maße beteiligt ist, zeigen die Untersuchungen von GÜNTHER et al. (1967). Sie verabreichten

Ocytocin vom Zyklustag 3 - 7 sowohl intakten als auch einseitig hysterektomierten Tieren und konnten eine Zyklusverkürzung nur bei ersteren und den einseitig hysterektomierten Tieren sehen, bei denen der belassene Uterus und das Corpus luteum auf der gl Seite waren. Dieser Effekt trat auch bei den nicht mit Ocytocin handelten Tieren auf. Dagegen war solches bei den Kalbinnen, wo der verbliebene Uterus und Gelbkörper auf verschiedenen Seiten lagen, nicht festzustellen. In den letztgenannten Fällen kam es gleichzeitig zu einer Zyklusverlängerung und Corpus luteum Persistenz. Ähnliche Ergebnisse zeigen auch die Untersuchungen von ANDERSON et al. (1965). Eine 7-tägige Ocytocinbehandlung brac eine Zyklusverkürzung auf 8 Tage, wogegen die beidseitige Hyste rektomie diesen Effekt des Ocytocins unwirksam werden ließ. Im Gegenteil, die Autoren konnten durch Markierung der Gelbkörper mit Kohlenstoff zeigen, daß diese noch nach 150 Tagen vorhanden waren. CARLSON und BLACK (1969) wiederum demonstrierten eine Zyklusverkürzung nach vorheriger einseitiger Ovariektomie nur b 50 % der Tiere, d.h., der luteolytische Effekt war nur am Gelb körper des verbliebenen Ovars wirksam. Diese Ergebnisse besagen daß wenigstens ein Teil des Ocytocineinflusses durch lokale, ut ovarielle Kanäle vermittelt wird.

Was die übrigen Haustiere betrifft, so ist diese zyklusverkürzende Eigenschaft bisher nur beim Schaf und bei der Ziege bewie sen worden.

DOBROWOLSKI (1973) brachte sie während der Fortpflanzungssais durch Verabreichung von 50 IU vom Zyklustag 3 - 5 zustande, nic jedoch bei Applikation im Zeitraum 7 - 9 oder 12 - 14. Während der anoestrischen Periode konnte er bei 8 von 10 Schafen Oestru symtome induzieren. HATJIMINAOGLOU et al. (1979) zeigten, daß ähnlich wie beim Rind, der luteolytische Effekt von exogenem Oc cin durch das Endometrium vermittelt wird. Sie konnten eine Gel körperrückbildung durch tägliche Verabreichung von 50 IE Ocytoc zwischen Tag 1 - 7 oder 8 - 14 nur bei solchen Schafen mit in taktem Endometrium auslösen. Dagegen blieben bei Schafen mit ve ändertem Endometrium (behandelt mit Phenollösung am Zyklustag bzw. Hysterektomie der Progesterongehalt und das Gewicht des Ge körpers im Vergleich zu den Kontrolltieren in etwa gleich. MILN (1963) fand dagegen keine Zyklusverkürzung, er sah aber nach

histologischer Untersuchung der Corpora lutea ähnlich degenerative Veränderungen wie beim Rind schon beschrieben: Verminderte Anzahl von Luteinzellen, mehr Bindegewebe, eosinophiles Färbeverhalten.
Den umgekehrten Effekt nämlich eine Zyklusverlängerung bei Schafen konnten SCHAMS et al. (1983 a) durch aktive und passive Immunisierung gegen Ocytocin erreichen. Hierbei wurde die durchschnittliche Zykluslänge auf 27,5 Tage (Kontrolltier 17,4 Tage) ausgedehnt, bei Versuchen von SHELDRICK et al. (1980) kam es nach ebensolcher aktiver Immunisierung zu einer Oestrusverschiebung um 3 - 7 Tage.
Auch bei der Ziege ist eine Zyklusverkürzung durch exogen zugeführtes Ocytocin möglich (COOKE, KNIFTON 1981, COOKE, HOMEIDA 1982). Durch subcutane Verabreichung von 100 IU Ocytocin zwischen Tag 3 und 6 konnte hierbei ein fertiler Oestrus induziert werden. Die gleichzeitige orale Verabreichung eines Prostaglandin-Synthetase-Inhibitors verhinderte diesen Effekt vollständig. Die Plasmaprogesteronwerte erhöhten sich im Gegensatz zu den Kontrolltieren ab Tag 4 nicht mehr.
Bei den übrigen Haustieren ist Ocytocin anscheinend nicht in der Lage, die Zykluslänge zu beeinflussen. Weder beim Schwein (RIGOR und CLEMENTE 1964) noch beim Pferd (NEELY et al. 1979) war es möglich, den Zyklus durch exogenes Ocytocin zu verändern.

1.2.2 Wechselbeziehung Ocytocin - Prostaglandin

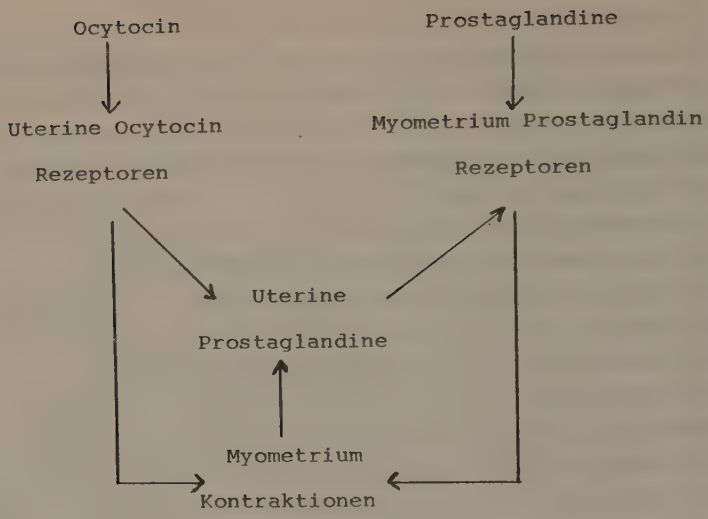
Nachdem im vorherigen Kapitel gezeigt werden konnte, daß exogenes Ocytocin eine Zyklusverkürzung bzw. einen vorzeitigen Oestrus bewirken kann, stellt sich die Frage, ob dieser Mechanismus unabhängig von der durch Prostaglandine induzierten Luteolyse arbeitet, oder ob überhaupt erst eine gegenseitige Wechselbeziehung der beiden Hormone die Rückbildung des Gelbkörpers in Gang bringt.

Hinweise für letztere Hypothese lieferten verschiedene Autoren, die im Rahmen der Zyklusverkürzung nach Zufuhr von exogenem Ocytocin endogenes $PGF_{2\alpha}$ freisetzen konnten. COOKE und HOMEIDA (1982) fanden 30 Minuten nach Ocytocinverabreichung (100 IU/ Tag zwischen Zyklustag 3 - 6) im peripheren Blut $PGF_{2\alpha}$ - Spiegel mit Gipfeln zwischen 300 und 800 pg/ml. NEWCOMB et al.

(1977) applizierten an drei aufeinanderfolgenden Tagen, beginnend zwischen Zyklustag 1 und 6, 100 IU Oxytocin und beobachteten jedesmal ein Anwachsen des $PGF_{2\alpha}$ -Gehalts, mit der größten Steigerung am Zyklustag 3. Gleichzeitig wurde bei den Kalbinnen, die Oxytocin von Tag 3 an erhielten, ein verkürzter Zyklus festgestellt. ROBERTS et al. (1975) infundierten bei Schafen an verschiedenen Zyklustagen physiologische Oxytocindosen in die arteriellen Versorgungsgefäße des Uterus und konnten mit einem Anwachsen von Tonus und Amplitude der Kontraktionen auch einen Anstieg von $PGF_{2\alpha}$ in der Uterusvene sehen, der am deutlichsten am Zyklustag 14 war, und hier das 10-fache des Ausgangswertes betrug. Dagegen war am Tag 8 auch nach wiederholter Steigerung der Oxytocindosis keine erhöhte $PGF_{2\alpha}$ -Ausschüttung festzustellen, während am Zyklustag 3 eine Korrelation zwischen beiden Hormonen bestand (ROBERTS und MCCRACKEN 1976). MILVAE und HANSEL (1977) gingen noch einen Schritt weiter und führten nach 2 x täglicher Oxytocininjektion von Tag 4 - 6 $PGF_{2\alpha}$ -Messungen sowohl im venösen System des Uterus, als auch im arteriellen Ovarblut durch. 30 - 140 Minuten post injectionem stellten sich die höchsten $PGF_{2\alpha}$ -Konzentrationen ein, aber nur in der Uterusvene, wogegen in der Arterie kein PG nachgewiesen werden konnte.

Aber auch eine mechanische Uterusstimulation, bei der endogen Oxytocin freigesetzt wird, ist in der Lage, den $PGF_{2\alpha}$ -Spiegel im Blut zu erhöhen. Dies zeigen Untersuchungen von FLINT et al. (1975). Sie führten bei Schafen eine vaginale Dehnung durch und entnahmen dabei Blut aus der Vena jugularis zur Oxytocinbestimmung und aus der Utero-ovar-Vene zur Prostaglandinmessung. Hierbei trat nach der Stimulation ein Oxytocinanstieg ein, der unmittelbar danach ein Prostaglandinanstieg folgte. Dieser Reflex war auch bei trächtigen Schafen zu sehen, die unter Progesteronminanz standen, verstärkte sich aber, wenn der Geburtstermin näher rückte (MITCHELL et al. 1977). Während 5 - 25 Tage ante partum eine Oxytocininfusion nur einen $PGF_{2\alpha}$ -Anstieg von 1,5 auf 3,5 ng/ml bewirkte, schnellten kurz vor der Geburt die Werte von 2 auf 13 bzw. 12 auf 39 ng/ml hoch. 32 Stunden - 17 Tage nach der Geburt brachten die Oxytocininfusionen immer noch einen $PGF_{2\alpha}$ -Anstieg bis zum 8-fachen der Normalwerte (MITCHELL et al. 1975).

Nicht nur das Myometrium, wie schon bisher bekannt, sondern auch das Endometrium scheint also ein Zielorgan für Ocytocin zu sein. ROBERTS et al. (1976) fanden in beiden Uterusschichten Ocytocinrezeptoren mit einer Höchstzahl an Bindungsstellen während des Oestrus. Sie deuten ihre Befunde dahingehend, daß die Synthese von $PGF_{2\alpha}$ durch den Uterus eine Interaktion zwischen Ocytocin und seinen endometrialen Rezeptoren einschließt und daß ovarielle Steroide (Oestrogene, Progesteron) die uterine PG-Synthese beeinflussen, indem sie die Verfügbarkeit dieser Rezeptoren regulieren. SHARMA und FITZPATRICK (1974) konnten z.B. eine $PGF_{2\alpha}$-Freisetzung aus dem Uterus durch Ocytocin nur nach Oestrogenvorbehandlung erzielen. WHALLEY(1978) schreibt Ocytocin sowohl eine direkte als auch eine indirekte Wirkung zu: Erstere bringt die Kontraktion des Myometriums , die indirekte Wirkung möglicherweise die Freisetzung von PG aus dem Endometrium. Diese dualistische Hypothese wird durch Arbeiten von CHAN (1977) dahingehend erweitert, daß er für das Myometrium selbstständige Ocytocin- und PG-Rezeptoren postuliert, die unabhängig voneinander die Kontraktionen vermitteln. Er fand durch Versuche an Rattenuteri, daß Ocytocininhibitoren die durch das Hormon ausgelösten Kontraktionen unterdrückten, bei nachfolgender $PGF_{2\alpha}$-Zugabe sich aber die Kontraktionen wieder herstellen ließen. Umgekehrt traten auch nach Ocytocinzugabe die vorher durch PG-Synthese-Inhibitoren unterbundenen Uteruskontraktionen wieder auf. Im Bezug auf das Myometrium ist folglich keine Wechselbeziehung zwischen beiden Hormonen nachweisbar, was im Gegensatz zu Arbeiten von VANE und WILLIAMS (1973) steht, die die Ansicht vertreten, daß die Ocytocinwirkung auf das Myometrium nur via PG möglich ist. Dagegen konnte CHAN eine Interaktion von Ocytocin und $PGF_{2\alpha}$ in der Dioestrusphase, vor allem aber bei trächtigen Tieren und im Rahmen der Geburt feststellen, indem hier nach Ocytocinzugabe in hohem Maße $PGF_{2\alpha}$ freigesetzt wurde. Ob dieser Mechanismus ebenfalls im Myometrium oder im Endometrium abläuft, wo ja ebenfalls Ocytocin-Rezeptoren gefunden wurden (ROBERTS et al. 1976), geht aus seinen Arbeiten nicht hervor. Nachfolgend ein von CHAN (1977)aufgestelltes Schema über die Beziehungen zwischen beiden Hormonen:



Umgekehrt sind aber auch Prostaglandine in der Lage, Ocytocin freizusetzen (SCHAMS und KARG 1980), was auch durch die eig Untersuchungen deutlich bestätigt wurde. ELLENDORF et al. (1 und 1979) konnten bei Schweinen ebenfalls sowohl in der Dioe als auch in der post-partum-Phase nach Applikation von $PGF_{2\alpha}$ einen Anstieg der Ocytocinkonzentrationen in der Vena jugularis messen. Die Werte schwanken hierbei zwischen 14,2 und 30,4 µU/ und näherten sich den während der Geburt ermittelten physiolo schen Anstiegen. Auch beim Menschen fanden GILLESPIE et al. (1972) nach $PGF_{2\alpha}$ -, aber auch nach PGE_2-Applikation erhöh Ocytocinspiegel sowohl im Plasma als auch im Harn. Der Einflu von Prostaglandinen auf Ocytocin zeigte sich nicht nur bei de Frau, sondern überraschenderweise auch beim Mann.
Dagegen kommen PRILUSKY et al. (1976) im Bezug auf den durc Ocytocin auszulösenden Milchejektionsreflex zu einem diametra entgegengesetzten Ergebnis. In ihren Versuchen bei Ratten ste ten sie eine deutliche Beeinträchtigung der Milchsekretion na $PGF_{2\alpha}$ -Applikation fest und erklären ihre Ergebnisse mit ein zentralen Blockierung der Ocytocinfreisetzung durch Prostagla

Bei den im Verlauf dieses Kapitels genannten Interaktione

zwischen beiden Hormonen müssen meiner Ansicht nach solche im Myometrium von solchen im Endometrium unterschieden werden. Dabei wäre denkbar, daß zum einen Oxytocin und $PGF_{2\alpha}$ unabhängig voneinander auf das Myometrium durch Stimulierung von Kontraktionen einwirken, zum anderen beide Hormone in Abhängigkeit voneinander am Geschehen der Luteolyse beteiligt sind. Im Endometrium gäbe es demnach Interaktionen zwischen beiden Hormonen, im Myometrium dagegen keine. Dies würde auch die teilweise unterschiedlichen Ergebnisses der genannten Autoren erklären.

1.2.3 Modulierung der Wirkung und Freisetzung von Oxytocin durch andere Hormone

Die Ansprechbarkeit des Uterus auf Oxytocin ist wesentlich vom endokrinen Status abhängig. Nach Ovarektomie reagiert der Uterus auf Oxytocin nur schwach oder überhaupt nicht. Oestrogene machen dagegen den Uterus für Oxytocin höchst empfindlich, während Progesteron die Ansprechbarkeit herabsetzt. Dies wird durch die Tatsache bestätigt, daß die Kontraktionsbereitschaft der Gebärmutter im Oestrus deutlich höher ist als in der Lutealphase. Bei genügend hoher Dosierung kann Progesteron die durch Oestrogene ausgelöste Empfindlichkeit des Myometrium gegenüber Oxytocin aufheben. Der Wirkungsmechanismus des Progesterons verläuft unter Beeinflussung der Ionenverteilung. Die Zellen des Kaninchenmyometriums erreichen unter Progesteron Membranpotentiale, wie sie während der Schwangerschaft festgestellt werden. Daraus ergibt sich ein Uterus mit verminderter Erregbarkeit, verzögerter Spontanaktivität und geringerer Erregungsleitung, Oestrogene und Progesteron beeinflussen das Ausmaß der Membranpotentiale durch Änderung des Kalziumgehalts des Myometriums (KMENT 1976).

Der modulierende Einfluß von Steroidhormonen auf die Oxytocinwirkung wird aber nicht nur durch Veränderungen der Ionenkonzentrationen reguliert, Oestrogene und Progesteron beeinflussen auch die Zahl der Oxytocinrezeptoren im Uterus. NISSENSON et al. (1978) konnten bei Oestrogendominanz im Myometrium deutlich mehr Oxytocinbindungsstellen und eine stärkere Kontraktionsbereitschaft beobachten als umgekehrt bei Progesteronzufuhr. Die Spezifität der Bindungsstellen wurde hierbei nicht verändert,

nur die Anzahl. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß die Erhaltung der hohen, oestrogenbedingten Rezeptorkonzentrationen durch dauernde Neusynthese bewirkt wird, dagegen Progesteron die Synthese von Ocytocinbindungsstellen durch Angriff auf den Zellkern unterdrückt. CROWLEY et al. (1978) konnten durch Untersuchungen über den Ocytocingehalt von Rattenhypophysen auch einen zentralen Einfluß von Steroidhormonen feststellen. In Zyklusstadien mit physiologisch hoher Oestrogenfreisetzung war auch der hypophysäre Ocytocingehalt am größten, ebenso stieg er bei ovarektomierten Ratten nach Verabreichung von Östradiolbenzoat an.

Parallel mit der Modulierung der Ocytocinwirkung durch Steroidhormone wird auch die Freisetzung von Ocytocin beeinflußt. Wie DÖCKE schon 1956 zeigen konnte, wird die Reaktion auf die durch manuelle Stimulation des Genitales bzw. den Deckakt ausgelösten Kontraktionen durch die Applikation von 5 - 80 mg Diäthylstilböstrol dosisabhängig verstärkt. ROBERTS und SHARE (1969 und 1970) stellten bei Versuchen mit Schafen fest, daß durch exogene Zufuhr von Progesteron die Ocytocinfreisetzung nach Dehnung der Scheide blockiert und durch Oestrogene verstärkt wird. Den Angriffspunkt der ovariellen Steroide liegt hierbei mit großer Wahrscheinlichkeit zentral, in der Hypophyse und im Hypothalamus (ROBERTS und SHARE 1969). Dieselbe Ansicht vertreten auch YAMAGUCHI et al. (1979). Sie stellten bei ovarektomierten Ratten nach Verabreichung von Östradiolbenzoat erhöhte Plasmaocytocinspiegel fest.
Die Beeinflußbarkeit des Ocytocinfreisetzungsreflexes nach vaginaler Distension durch Oestrogene und Progesteron konnte auch bei der Ziege nachgewiesen werden (ROBERTS 1971 b, 1973, 1974). Daneben ist bei der Ziege dieser Reflex auch noch einer saisonalen Abhängigkeit unterworfen (ROBERTS 1971 a). Der Zeitraum der höchsten Ocytocinfreisetzung fällt hierbei mit einer Periode 4 - 5 Monate nach der saisonalen Fortpflanzung zusammen, der ungefähr dem Geburtstermin bei trächtigen Ziegen entspricht. Dieses Verhalten von Oestrogenen und Progesteron gilt aber nicht nur bei exogener Zufuhr, sondern ist auch auf das Zyklusgeschehen übertragbar. ROBERTS (1975) konnte während Perioden mit hohen

Progesteronkonzentrationen, also in der Lutealphase, nach vaginaler Stimulation weniger Ocytocin im Blutplasma messen als im Oestrus oder während der frühen Gelbkörperphase.

Abschließend sei noch auf den engen Zusammenhang zwischen Steroidhormonen einerseits, Ocytocin und Prostaglandine andererseits hingewiesen. Wie eben gezeigt werden konnte, wirken sich Oestrogene fördernd auf die Ocytocinfreisetzung aus. Sie sind aber auch in der Lage, die Prostaglandinsynthese zu stimulieren (ROBERTS et al. 1975, STORMSHAK et al. 1969, BARCIKOWSKY et al. 1974, CALDWELL et al. 1972, SHARMA und FITZPATRICK 1974). Im vorigen Kapitel konnte zudem die Wechselbeziehung Ocytocin-Prostaglandine gezeigt werden. SMALL et al. (1978) stellten zwischen diesen 3 Stoffgruppen insofern einen Zusammenhang her, als Oestrogene die durch Ocytocin stimulierte Prostaglandinsynthese noch zu steigern vermögen.
Eine ähnliche Beziehung wird auch von MCCRACKEN (1980) diskutiert. Er schreibt den Ovarsteroiden und Ocytocin eine wichtige Kontrollfunktion bei der uterinen $PGF_{2\alpha}$ -Produktion zu. Aus seinen Ergebnissen schließt er, daß Oestrogene und Progesteron einerseits die $PGF_{2\alpha}$ -Synthese indirekt beeinflussen, indem sie die Verfügbarkeit der Ocytocinrezeptoren regulieren, andererseits aber auch direkt Einfluß auf die Ocytocinfreisetzung nehmen können und somit auf zwei verschiedenen Wegen an der im Endometrium durch Ocytocin vermittelten $PGF_{2\alpha}$ -Synthese beteiligt sind.
Damit wäre eine Verbindung zwischen Ovarsteroiden, Ocytocin und $PGF_{2\alpha}$ insofern hergestellt, als sie im Wechselspiel miteinander am Zyklusgeschehen, hier vor allem im Rahmen der Luteolyse, maßgeblich beteiligt sind.

2. Methodik der Bestimmung von Ocytocin und Progesteron sowie Versuchsanordnung

2.1 Bestimmung von Ocytocin mit dem Radioimmuntest

Die Ocytocinbestimmung in den Proben wurde mit dem Radioimmun
test durchgeführt, der am Institut für Physiologie der Süddeu
schen Versuchs- und Forschungsanstalt für Milchwirtschaft in
Weihenstephan entwickelt worden ist (SCHAMS et al. 1979).

2.1.1. Extraktion aus dem Plasma

Da Ocytocin nur in äußerst geringer Konzentration im Plasma v
kommt und daneben auch noch andere Plasmafaktoren das Ergebni
beeinträchtigen könnten, wird vor der Messung eine Extraktion
vorgenommen.

2.1.1.1 Acetonextraktion

Bei Proben, in denen genügend Ocytocin erwartet werden kann
(> 3 pg/ml), wird die Acetonextraktion vorgenommen. Diese ge
folgendermaßen vor sich:
Von den Proben wird je 1 ml Plasma in gewaschene Gläser pipe
tiert und 2 ml auf -20° C gekühltes Aceton zugegeben. Dieser
satz wird 5 sec geschüttelt und dann bei 2000 U/min und 4° C
30 min lang zentrifugiert. Der Überstand wird wieder in gewa
ne Gläser abgekippt und im Vakuumschrank bei 40° C niederget
net. Dafür sind ca. 20 - 24 h erforderlich. Der Rückstand wi
in einem Albuminpuffer aufgenommen (Lösung von 0,5 g/l huma
Serumalbumin und 50 mM EDTA in 0,05 M Phosphatpuffer, pH 7,5
nochmals geschüttelt und kann dann im RIA eingesetzt werden.

2.1.1.2 Kartuschenextraktion

Für Proben, in denen die Ocytocinkonzentration um oder unter
3 pg/ml liegt, wurde am Institut ein empfindlicheres Meßverf
ren entwickelt, wobei eine neue Extraktionsmethode zur Anwen
kam (SCHAMS 1983). Nach dem Zentrifugieren der aufgetaut
Plasmaproben werden jeweils 1 oder 2 ml entnommen, in Gläser
pettiert und mit gleicher Menge Phosphatpuffer (0,05 M, pH
verdünnt. Dieser Ansatz wird auf eine Säule gegeben, die aus
10 ml Rekordspritze mit einer an der Spitze befestigten Kart
besteht. Es handelt sich hierbei um Sep Pak C 18 Kartuschen

Assoc., Inc. USA), bestehend aus Silica Gel mit angekoppelten C 18 Fettsäuren als aktive Gruppen. Unter Verwendung von entsprechenden Lösungsmitteln werden zunächst polare von unpolaren Verbindungen eluiert. Die Kartusche muß vor Gebrauch mit 2 ml Methanol und dann mit 5 ml Aqua dest. angefeuchtet werden. Nach dem ersten Durchlaufen des obigen Ansatzes, wobei bereits der größte Teil der Proteine und Salze eluiert werden, erfolgt eine Spülung mit 1,5 % Essigsäure (pH 4,85). Im dritten Arbeitsgang wird die Extraktion des Ocytocins mit 2 ml Tetrahydrofuran (Fa. Merck) vorgenommen. Das so in Tetrahydrofuran gelöste Ocytocin wird in vorbereiteten Gläsern aufgefangen und im Vakuumschrank bei 37° C niedergetrocknet. Dies dauert etwa 20 h. Der Rückstand wird in 0,5 ml Albuminpuffer (wie oben) aufgenommen, ca. 10 sec lang geschüttelt und kann dann im RIA eingesetzt werden.

2.1.2 Gewinnung des Antiserums

Ocytocinantiserum wird nach der von SCHAMS et al. (1979) beschriebenen Methode hergestellt. Hierbei wird Ocytocin auf Grund seines geringen Molukulargewichts (MG) zur Immunisierung an ein größeres Molekül, nämlich an bovines Thyreoglobulin (MG ca. 600 000), gekoppelt. Die kovalente Bindungsreaktion wird durch Carbodiimid vermittelt. Aus diesem Konjugat und Freund'schem kompletten Adjuvans wird eine Emulsion hergestellt, die den zur Antikörperproduktion bestimmten Kaninchen auf den zuvor geschorenen Rücken intradermal auf viele einzelne Stellen verteilt injiziert wird. Um die antigene Wirkung zu erhöhen, werden die Tiere mehrfach geboostert, bis sie einen geeigneten Antikörpertiter entwickeln. Nach Gewinnung des Blutes wird das Antiserum auf seine Brauchbarkeit getestet. Für den RIA wird nur solches Antiserum ausgewählt, dessen Antikörper die höchste Empfindlichkeit gegenüber dem Standardocytocin besitzen.
Inzwischen konnte die Qualität des Antiserums noch verbessert werden, so daß die Empfindlichkeit der Standardkurve größer wurde.

2.1.3 Markierung von Ocytocin

Ocytocin wird nach SCHAMS et al. (1979) mit der Lactoperoxida-

semethode markiert. Die Reinigung des markierten Ocytocin von freiem Jod und unmarkiertem Ocytocin erfolgt auf einer CM Sephadex C 50 Kationenaustauschersäule mit 0,5 M Ammoniumacetatpuffer ph 4,0.

2.1.4 Radioimmuntest

Da bei den meisten Proben niedrige Ocytocinwerte zu erwarten und deswegen hauptsächlich die Kartuschenmethode zur Anwendung sei der weitere Testablauf nur spezifisch auf die Kartuschen gen beschrieben.
Von dem im Albuminpuffer gelösten Rückstand werden für jede P in 2 Teströhrchen je ein Aliquot von 0,2 ml pipettiert, damit Doppelbestimmung durchgeführt werden kann. Die Standardwerte den im Dreifachansatz bestimmt. Hierfür werden zu 0,1 ml Albu puffer 0,1 ml an synthetischem Ocytocin (Sandoz) in steigen Konzentrationen gegeben: 0,125, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16 pg. Außerdem gehören ein Blindwert (kein Ocytocin) und ein Leer wert (kein Antiserum) dazu. Zur Kontrolle laufen in jedem T noch Proben mit bekanntem Ocytocingehalt mit, die demselben E traktionsverfahren wie die unbekannten Proben unterworfen wer

In jedes Röhrchen wird nun 0,1 ml Antiserum (Endverdünnu 1/80 000) zugegeben. Dann wird für 24 h bei 4° C inkubiert. rauf wird 0,1 ml markiertes Ocytocin mit einer Aktivität von 3000 Impulsen/min zugegeben. Die Verdünnung von Antiserum und markiertem Ocytocin erfolgt mit dem schon erwähnten Albuminpu fer. Nach einer nochmaligen Inkubation von 48 h kann mit der wertung begonnen werden.
Dazu muß zunächst die Trennung von freiem und gebundenem Ocyt durchgeführt werden. Diese erfolgt durch Adsorption des freie Ocytocins an Aktivkohle. Dafür wird eine Suspension von 2 g Kohle (Merck) in 1 l Phosphatpuffer (0,05 m/l, pH 7,5) ve wendet. Noch vor der Trennung wird von einigen Röhrchen die G samtaktivität gemessen. Dann wird zu jedem Röhrchen 0,1 ml Pf deserum (1 : 4 verdünnt in Phosphatpuffer 0,05 M, pH 7,5) z gegeben, um Adsorptionsstellen für den Ocytocin-Antikörper-Ko abzusättigen. Darauf wird 1 ml der Kohlesuspension zugegeben 3 sec geschüttelt. Nach einer 20-min Inkubation bei Zimmerter

ratur wird bei 3000 U/min und 4° C 20 min lang zentrifugiert. Der Überstand wird in vorbereitete Teströhrchen gekippt und zur Messung der Radioaktivität in den Zähler geordnet. Dabei handelt es sich um einen Gammazähler der Fa. LKB-Wallace, der automatisch arbeitet und eine Kapazität von 500 Proben hat.Außerdem stand zusätzlich ein Gammazähler der Fa. Beckmann zur Verfügung. Für jede Probe wird die Aktivität über 4 min gezählt, das Ergebnis (Impulse) wird über einen an das Gerät angeschlossenen Teletype ausgedruckt und in Lochstreifen gestanzt.

2.1.5 Testauswertung

Die Berechnung des Ocytocingehalts der Proben erfolgt mit Hilfe eines Computers, in den ein für diesen Arbeitsgang existierendes Programm eingespeichert werden kann. Mit Hilfe dieses Programms wird eine Standardkurve erstellt, aus der die einzelnen Werte errechnet werden können.
Die mittlere Wiederfindung (± SD) in den Kontrollproben, denen bestimmte Ocytocinmengen zugegeben wurden, betrug 71,3 ± 8,1 % mit einem Variationskoeffizient (C.V.) von 11,4 % (n = 27 assays). Der intraassay C. V. von 2 Kontrollproben, die bei jedem Test am Anfang, in der Mitte und am Ende mitliefen, betrug 7,9 ± 2,8 % und 7,8 ± 2,4 % (n = 17 assays). Der interassay C.V. von 5 Kontrollproben mit niedrigem und hohem Ocytocingehalt variierte zwischen 10,8 und 17,3 % (n = 25 assays). Dem Intercept bei 50 % relativer Bindung auf der Standardkurve entsprach 2,5 ± 0,3 pg mit einem C.V. von 11,3 % (n = 29 assays). Die Nachweisgrenze lag bei 0,25 pg/Probe, wobei für diese Empfindlichkeit 2 ml Plasma als Ausgangssubstanz erforderlich sind.

2.2 Progesteronbestimmung

Zur Kontrolle des Zyklusgeschehens wurden stichprobenartig auch Progesteronmessungen durchgeführt. Hierbei kam ebenfalls der Radioimmuntest zur Anwendung (HOFFMANN et al. 1973).
Die Untersuchungen auf Progesterongehalt erfolgten am gleichen Institut und wurden für vorliegende Dissertation zur Verfügung gestellt.

2.3 Versuchsanordnung

2.3.1 Entnahmetechnik der Blutproben

Um eine frequente Blutentnahme zu erreichen, war es notwendig, bei den Versuchstieren einen Venenkatheter zu legen. Dies geschah zum einen in der Vena jugularis, da das hypophysäre Blut zu ihrem Einzugsbereich gehört, zum anderen in der Vena cava caudalis, um damit vorzugsweise das ovarielle Blut zu erfassen.

Als Katheter wurde ein Vinylschlauch mit einem Innendurchmesser von 1,0 mm und einem Außendurchmesser von 2,0 mm der amerikanischen Firma Dural Plastics & Eng.Phy.LTD verwendet.

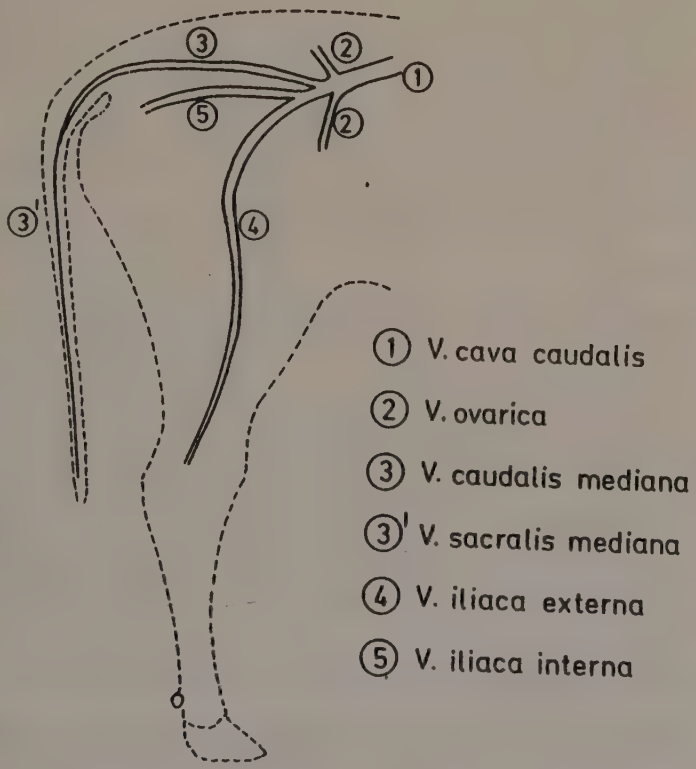
Für das Kathetersetzen in der Vena jugularis ist folgendes Verfahren zweckmäßig: Nach Rasur und Desinfektion der Haut wird der Katheter durch eine Punktionskanüle auf eine Länge von ca. 30 cm in die Vene eingeführt. Das ca. 50 cm lange Reststück verbleibt außen und wird nach Anbringen einer geeigneten Ansatznadel mit mehreren Lagen eines breiten Klebebandes (Tesaband, ca. 4 cm breit) am Hals fixiert. Zum Schutz wird darüber eine breite Gummanschette gestülpt. Weiter ist zu beachten, daß die Tiere an Stelle von Halsketten mit Kopfstricken angebunden werden müssen.

Das Kathetersetzen in der Vena cava erfordert ein aufwendiges Verfahren:

Das Prinzip besteht darin, den Katheter von der Vena sacralis mediana über die Vena caudalis mediana aus soweit nach kranial in die Vena cava caudalis vorzuschieben, daß er ungefähr in Höhe der Einmündungsstelle der Vena ovarica in die Vena cava zu liegen kommt (Abb. 1). Schwierigkeiten den Katheter optimal zu plazieren ergeben sich dadurch, daß einmal die Einmündungsstelle der Vena ovarica variieren kann (siehe SCHWARZ, BADAWI, 1962 Inst.-Arb. Hannover), zum anderen es kein brauchbares Verfahren gibt, das die Lage des Katheters in der Vena cava kontrollieren kann. Am zweckmäßigsten ist es, zur Kontrolle eine vergleichende Progesteronuntersuchung von Blut aus beiden Gefäßen durchzuführen.

Die Operation wird hier im Institut am stehenden Tier durchgeführt. Es erfolgt eine Narkoseprämedikation mit 4 - 5,0 ml Chlorpromazin (Combelen^{R}), dazu eine kleine Extraduralanästhesie mit 2 %igem Lokalanästhetikum. Der Hautschnitt erfolgt paramedian

Abb. 1: Schematische Darstellung der wichtigsten Venen der linken Becken/Gliedmaße eines Rindes.



der Schwanzunterseite in Höhe des 5. - 6. Schwanzwirbels. Nac
dem Freipräparieren von Arterie und Vene wird letztere eröffn
und der Katheter mittels einer Führungssonde je nach Größe de
Tieres ca. 65 - 75 cm weit eingeführt. Nach Kontrolle von Sit
und Durchgängigkeit erfolgt die Befestigung des Katheters mit
einem synthetischen Faden an der Unterhaut. Das herausstehend
Katheterendstück wird nun unter Zuhilfenahme eines lanzenähnl
Instruments subkutan auf der rechten Seite bis etwa eine hand
kaudal des Hüfthöckers geführt und dort mittels Hautschnitt n
außen verlagert. Nach Anbringen der Ansatznadel am Ende wird
herausstehende Stück des Katheters zum Schutz in einem kleine
Ledertäschchen aufbewahrt, das an der Haut befestigt wird.
Zur Verhinderung der Blutgerinnung werden die Katheter mit ei
Heparinlösung gefüllt, die aus physiologischer NaCl-Lösung he
stellt wird und 500 IE Heparin/ml enthält.
Die Probenentnahme erfolgte in der Weise, daß eine Plastiksp
(Braun Injekt 20 ml) auf den Katheter aufgesetzt und langsa
und kontinuierlich, bei der Entnahme aus der Vena cava und Ve
jugularis möglichst synchron, das entsprechende Blutvolumen a
gezogen wurde. Die so gewonnene Blutprobe wurde anschließend
ein heparinisiertes Zentrifugenröhrchen überführt (Herstelle
Fa. Sarstedt, 10 ml Röhrchen mit Ammoniumheparinat), mehrmal
über Kopf geschwenkt und sofort in ein Eisbad oder in einen K
schrank gestellt. Bald darauf erfolgte die Trennung des Plasm
durch 30 minütiges Zentrifugieren bei 3000 U/min. Letzteres w
anschließend durch Abkippen in Plastikröhrchen übergeführt un
Gefrierschrank bei -20^{o} C bis zur Austestung aufbewahrt.

2.3.2 Zeitplan für die Probenentnahmen aus der Vena jugular

Hierbei wurden in einem Vorversuch bei 6 Kalbinnen zwei Mal t
lich während eines gesamten Zyklus Blutproben aus der Vena ju
laris entnommen und auf Ocytocin untersucht.

Im anschließenden Hauptversuch wurden die Blutentnahmen zum e
auf 4 bestimmte Zyklustage beschränkt, zum anderen sollte du
eine hohe Entnahmefrequenz eine mögliche pulsatile Freisetzu
erfaßt werden. Hierfür standen 7 ca. 1 1/2 Jahre alte Braunv

kalbinnen zur Verfügung: Zicke, Raffl, Agnes, Iris, Ritschi, Rena, Resau. Die 4 Entnahmetage waren verteilt auf Zyklustag 2 oder 3, 7 oder 8, 12 oder 13 und 18 oder 19, also Beginn der Corpus luteum (C.l.) Phase, C.l. Phase und Luteolyse, wobei Tag 18 / 19 ein Unsicherheitsfaktor darstellte, weil die Zykluslänge variierte. Wegen der frequenten Entnahmen, die in 10 minütigem Abstand von 6^{00} - 18^{00} erfolgten, war es zum einen notwendig, einen Dauerkatheter zu setzen, dies erfolgte am Abend zuvor, zum anderen wurden zur Schonung der Tiere die 4 Entnahmetage auf 2 Zyklen verteilt. Die Kontrolle des Zyklusgeschehens erfolgte durch Brunstbeobachtung, vaginale Untersuchung mittels Spekulum, Messung der elektrischen Leitfähigkeit des Brunstschleims sowie durch rektale Ovarkontrolle. Diese Manipulationen erfolgten im größtmöglichen Abstand von den Versuchstagen, um Verfälschungen der Untersuchungsergebnisse zu vermeiden. Die Fütterung der Tiere begann einheitlich jeweils um 6^{30} bzw. um 16^{00}.

2.3.3 Simultane Probenentnahmen aus der Vena jugularis und Vena cava caudalis

Hierfür wurden Blutproben aus einer anderen Versuchsreihe zur Verfügung gestellt, die von nicht laktierenden Kühen stammten und während verschiedener Zyklusstadien aus beiden Gefäßen entnommen wurden, die sich also für obige Fragestellung besonders eigneten. Nach vorherigem Kathetersetzen in beiden Gefäßen erfolgten die Blutentnahmen einmal im Dioestrus von 6^{00} - 18^{00} in 20-minütigem Abstand. Um 18^{00} bekamen die Tiere 500 µg Cloprostenol (Estrumate^{R}) injiziert. 42 - 48 Stunden später, nach Auftreten von Brunstsymptomen, erfolgten die Blutentnahmen wiederum nach dem gleichen Schema. Dasselbe Verfahren wurde am Zyklustag 3 oder 4 wiederholt.

2.3.4 Zeitplan der Probenentnahmen für die Versuche mit Prostaglandinapplikation

In einem Vorversuch wurden Blutproben lediglich aus der Vena jugularis entnommen. Hierbei bekamen insgesamt 6 Kalbinnen nach einer 60-minütigen Kontrollperiode, in der Blutentnahmen in 10-

minütigem Abstand erfolgten, 500 µg Cloprostenol.(Estrumate" verabreicht und zwar jeweils 2 Tiere am Zyklustag 18 / 19, wä rend der Oestrusphase und am Zyklustag 2 /3. Nach der Injekti wurde eine erste Probe nach 2 min genommen und dann in 5-minü Abstand über eine Dauer von 2 h bzw. bei 2 Tieren über 3 h.

Für den anschließenden Hauptversuch, bei dem vergleichend Messungen in der Vena jugularis und Vena cava durchgeführt wu standen 6 zwischen 12 und 15 Monate alte Braunviehkalbinnen z Verfügung. Um ein einheitliches Zyklusgeschehen zu gewährleis wurde vor Versuchsbeginn eine Synchronisation durchgeführt, d bis auf die Kalbin " Reh " bei allen Tieren erfolgreich verli Bei diesem Tier war schon vor Versuchsbeginn ein azyklisches schehen vorhanden. Am 1.11. bzw. 2.11.82 (Zyklustag 12) be alle Tiere Dauerkatheter in beide Gefäße gesetzt. Die Blutent men begannen am Tag darauf nach folgendem Schema:

3.11.'82 Zyklustag 13, Beginn 0^{00}
Kontrollbereich 0^{00} - 6^{00}: Blutentnahme im Abstand 20 min.
6^{00}: Injektion von 500 µg Cloprostenol i.m., weite Blutentnahmen in folgenden Zeitabständen: 6^{05}, 6^{10}, 6^{15}, 6^{20}, 6^{30}, 6^{40}, 7^{00}, 7^{20}, ...,
4.11.'82 Beginn 6^{00}: Blutentnahme im Abstand von 20 min bis
5.11.'82 Brunst bei allen Tieren mit Ausnahme von " Kulma "
8.11.'82 Zyklustag 3, Beginn 6^{00}
Kontrollbereich 6^{00} - 10^{00}: Blutentnahme im Abstan 20 min.
10^{00}: Injektion von 500 µg Cloprostenol i.m., weit Blutentnahmen: 10^{05}, 10^{10}, 10^{15}, 10^{20}, 10^{30}, 10^{40}, 11^{00}, 11^{20}, ..., 15^{40}.
11.11.82 Zyklustag 6, Beginn 8^{00}
Kontrollbereich 8^{00} - 12^{00}: Blutentnahme im Abstan von 20 min.
12^{00}: Injektion von 500 µg Cloprostenol i.m., weit Blutentnahmen: 12^{05}, 12^{10}, 12^{15}, 12^{20}, 12^{30}, 12^{40}, 13^{00}, 13^{20}, ..., 17^{40}.

Bei den Blutentnahmen aus den beiden Gefäßen wurde auf gleic mäßiges und gleichzeitiges Füllen der Rekordspritzen geachte Auf Grund des langen Versuchszeitraumes verstopften bei eini

Tieren die Vena cava Katheter. Zum Teil konnte dies durch Spülung mit Heparinlösung wieder rückgängig gemacht werden, bei der Kalbin " Kora " trat jedoch ab Zyklustag 3 ein vollständiger Ausfall ein. Stündlich wurde zur Kreislaufauffüllung ein Blutersatzmittel verabreicht (Macrodex^{R}). Es wurden jeweils 20 ml Blut aus jedem Gefäß entnommen. Die Verarbeitung des so gewonnenen Blutes erfolgte in gleicher Weise wie oben beschrieben.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnis der infrequenten Entnahmen des Vorversuchs (Proben aus der Vena jugularis)

Die zwei Mal täglichen Blutentnahmen über 21 Tage zeigen (Abb
deutlich, daß Ocytocin nicht auf gleichmäßigem Niveau freige-
setzt wird. Einem Anstieg bis zur Zyklusmitte hin folgt ein al
mählicher Abfall bis zum nächsten Oestrus. Die Gipfelwerte lie
gen hierbei im Bereich von Tag 7, 8 und 12, die niedrigsten an
Tag 1. Auffallend ist, daß in der Lutealphase Ocytocin nicht
gleichmäßig hoch freigesetzt wird, sondern zwischendurch Peri
mit niedrigem Ocytocingehalt auftreten.

3.2 Ergebnis der frequenten Entnahmen des Hauptversuchs (Proben aus der Vena jugularis)

Pro Tier und Tag ergaben sich insgesamt 73 Proben, jede 10. Prob
wurde zur Kontrolle des Zyklusgeschehens zusätzlich auf ihren
Progesterongehalt untersucht.
Die folgenden Abbildungen zeigen, daß die Ocytocinfreisetzung
nicht gleichmäßig auf einem bestimmten Niveau erfolgt, sondern
zum einen Schwankungen unterworfen ist, zum anderen pulsähnlic
Charakter besitzt. Da bei der Messung von Ocytocin im periphe
Blut schon ein erheblicher Verdünnungseffekt eintritt und auße
dem die Entnahmefrequenz niedrig war, wurde für einen Puls be-
wußt eine weniger strenge Definition verwendet. Als Puls gilt
demnach, wenn einem Anstieg von Ocytocin im Blut bis zu einem
Gipfelwert ein Abfall folgt, wobei der höchste Wert dieses An-
stiegs mindestens 4 Mal V.K. (Variationskoeffizient des Tests
über dem Ausgangswert liegen muß. Es treten einmal Pulse im
klassischen Sinne mit raschem Anstieg und allmählichem Abfall
auf, andererseits kommen sogenannte pulsähnliche Schübe vor, d
länger andauern. Bei letzteren handelt es sich aber wahrschein
lich ebenfalls um Pulse, die wegen der geringen Entnahmefreque
nur nicht deutlich getroffen wurden.
Nachfolgend nun eine Auflistung der Ergebnisse bei jeder Kalb
Alle aufgeführten Zahlen sind Durchschnittswerte ($\bar{x}$) mit St

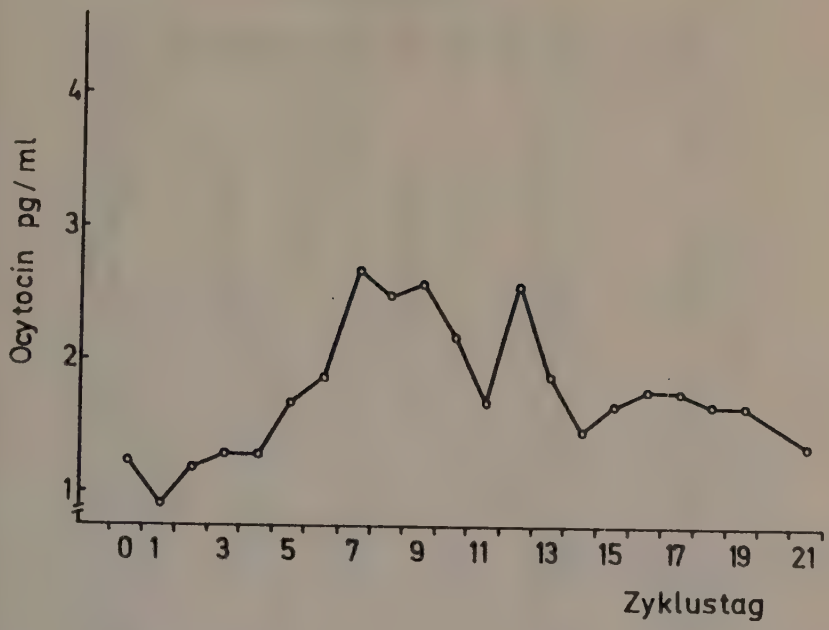


Abb. 2: Ocytocinkonzentrationen (Mittelwerte)
von 6 Kalbinnen während eines 21-tägigen Zyklus

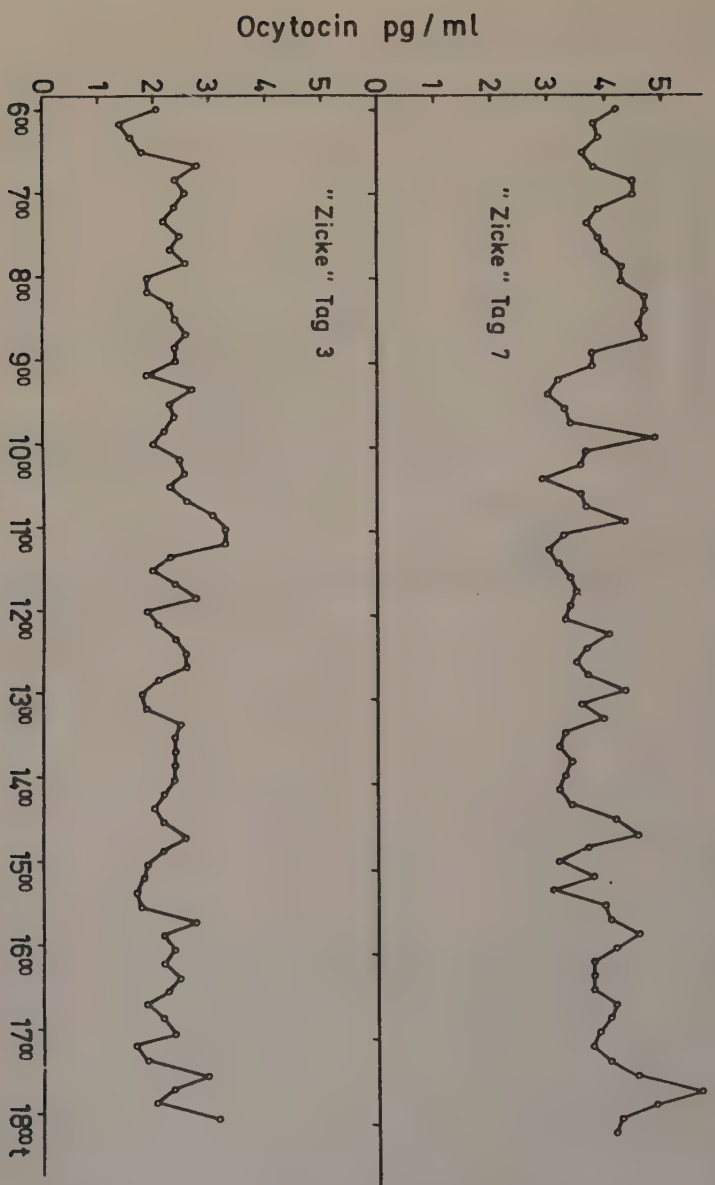


Abb. 3: Ocytocinverlauf bei der Kalbin " Zicke "

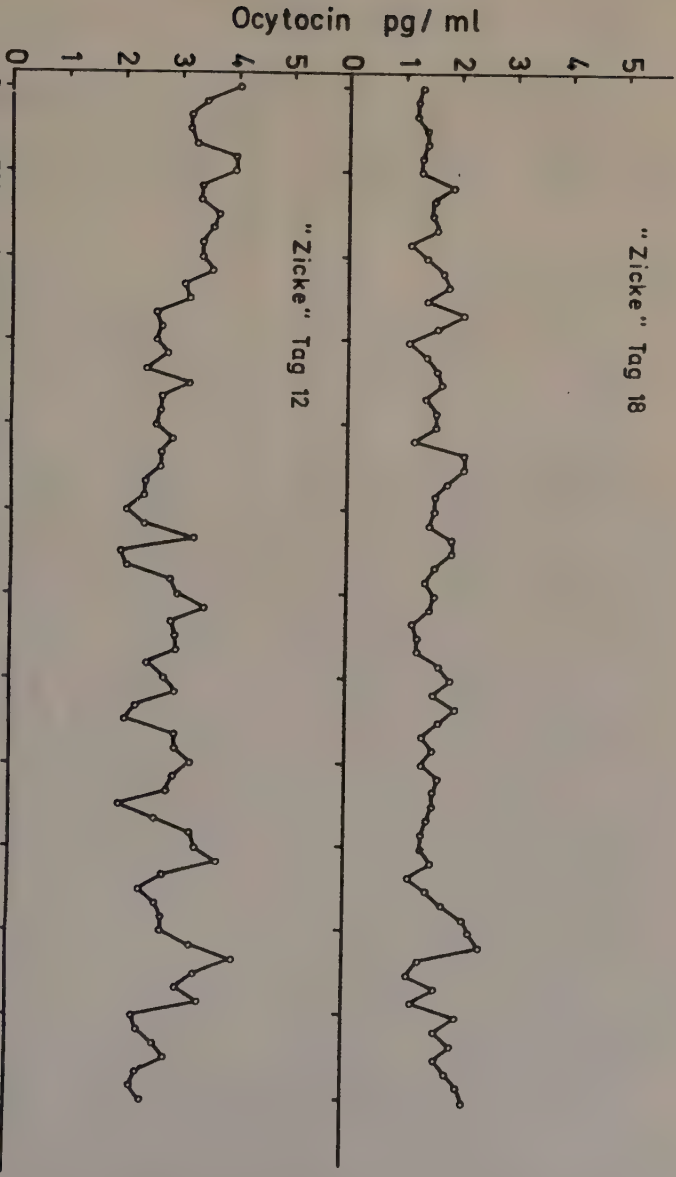


Abb. 4: Ocytocinverlauf bei der Kalbin " Zicke "

dardabweichung (± SD) von 73 bzw. 7 Proben, Ocytocin in pg/
Progesteron in ng/ml angegeben.

" ZICKE " (Abb. 3 und 4)

Bei diesem Tier wurde auf Grund mangelnder Brunstsymtome am 22. 4. eine Behandlung mit 500 µg Cloprostenol (2 ml Estruma durchgeführt. Auffallend ist, daß dadurch der darauffolgende Zyklus deutlich verlängert wurde.

Brunsttage:	25.4.	22.5.	15.6.		
Blutentnahmetage:			Ocytocin (pg/ml)		Progesteron (
28.4.	Zyklustag	3	2.3 ± 0.4.		1.0 ± 0.1
7.5.	"	12	3.0 ± 0.5		10.2 ± 1.5
29.5.	"	7	3.9 ± 0.5		5.2 ± 0.8
9.6.	"	18	1.6 ± 0.3		7.1 ± 0.8

Bei dieser Kalbin liegt schon am Zyklustag 3 ein vergleichswe hoher Ocytocinspiegel vor, die ermittelten Progesteronwerte l sen auf einen bereits funktionsfähigen Gelbkörper schließen. erklärt auch die für dieses Stadium schon deutlich ausgeprägt Pulse bei den Ocytocinwerten. Am Zyklustag 7 befindet sich da Ocytocin auf dem erwartet höchsten Niveau, dagegen Progestero in der ansteigenden Phase. Hierbei sind Pulse, was die Zahl u Amplitude betrifft, klar ersichtlich. Während die Ocytocinwer am Zyklustag 12 schon eine leicht abfallende Tendenz aufweise setzt sich der Progesteronanstieg weiter fort. Ocytocinpulse nur in der 2. Hälfte des Entnahmetages deutlich getroffen. Di niedrigsten Ocytocinwerte treten am Zyklustag 18 auf. Die ger Anzahl an Pulsen spiegelt die niedrige Ocytocinaktivität wied

" RAFFL " (Abb. 5 und 6)

Brunsttage:	13.4.	3.5.	24.5.	15.6.		
Blutentnahmetage:			Ocytocin (pg/ml)			Progesteron
2.5.	Zyklustag	19	2.4	± 0.5		0.4 ± 0.2
11.5.	"	8	4.3	± 0.5		6.2 ± 0.9
26.5.	"	2	1.0	± 0.2		0.1 ± 0
5.6.	"	12	1.8	± 0.3		4.8 ± 0.6

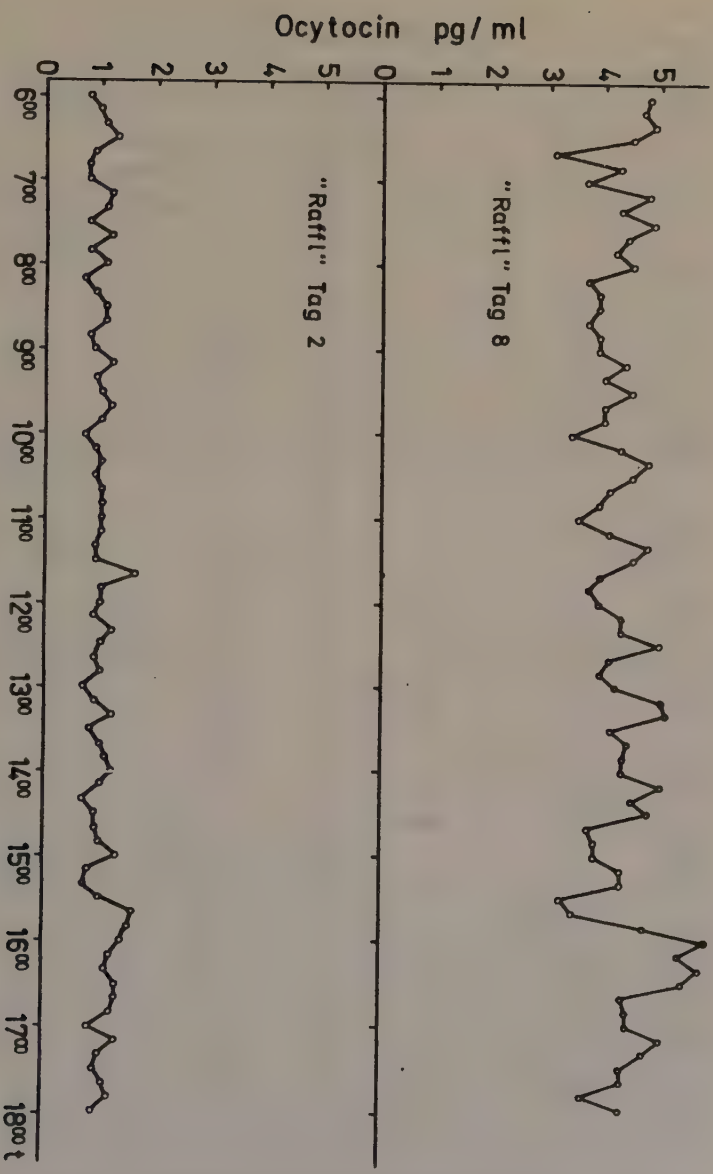


Abb. 5: Ocytocinverlauf bei der Kalbin " Raffl "

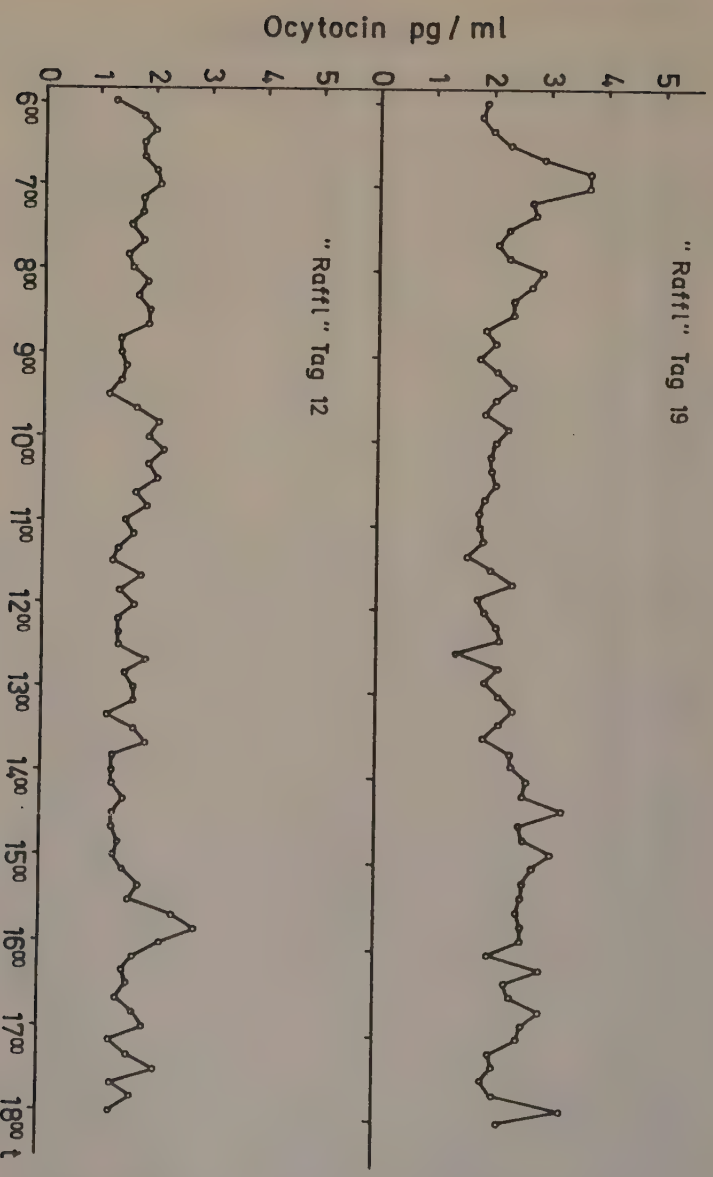


Abb. 6: Ocytocinverlauf bei der Kalbin " Raffl "

Bei diesem Tier sieht man den Einfluß des Gelbkörpers auf die Ocytocinfreisetzung besonders deutlich in der ersten Zyklushälfte. Am Tag 2 sind bei kaum meßbaren Progesteronwerten auch nur geringe Ocytocinaktivitäten festzustellen. Ocytocin wird auf gleichbleibend niedrigem Niveau sezerniert (Abb. 5). Dagegen ist am Zyklustag 8 bei deutlich angestiegenen Progesteronwerten auch ein hoher Ocytocinspiegel vorhanden, verbunden mit einer großen Anzahl von Pulsen. Am Zyklustag 12 wird im Gegensatz zu den übrigen Tieren vom Gelbkörper nur noch wenig Progesteron in die Blutbahn abgegeben, auch die Ocytocinwerte sind vergleichsweise erheblich niedriger. Hierzu passen die nun vereinzelt getroffenen Pulse. Überraschenderweise wird am Tag 19 (die Blutentnahmen von Tag 12 und 19 erfolgten in verschiedenen Zyklen) trotz nur noch geringer Gelbkörperaktivität verhältnismäßig viel Ocytocin freigesetzt.

" AGNES " (Abb. 7 und 8)

Brunsttage:	10.4.	2.5.	23.5.	15.6.	
Blutentnahmetage:			Ocytocin(pg/ml)		Progesteron(ng/ml)
28.4.	Zyklustag	18	1.5 ± 0.3		11.5 ± 1.8
10.5.	"	8	4.0 ± 0.5		6.9 ± 0.7
26.5.	"	3	1.2 ± 0.3		0.3 ± 0
5.6.	"	13	2.8 ± 0.6		11.4 ± 1.2

Auch bei dieser Kalbin treten die Unterschiede in den einzelnen Zyklusstadien deutlich hervor.
Am Tag 3 gehen eine niedrige Progesteronsekretion mit geringer Ocytocinaktivität und wenigen Pulsen einher. Am Zyklustag 8 fallen neben der Vielzahl an Pulsen die im Tagesverlauf auftretenden Schwankungen im Niveau der Basalwerte besonders auf. Auch am Tag 12 zeigt sich eine pulsatile Ocytocinfreisetzung noch deutlich, während das Ocytocinverhalten am Tag 18 dem von Tag 3 ähnlich ist. Auffallend die für einen 22-tägigen Zyklus noch verhältnismäßig hohen Progesteronwerte am Tag 18.

" IRIS " (Abb. 9 und 10)

Bei diesem Tier erfolgte ebenfalls eine Behandlung mit Cloprostenol vor Versuchsbeginn.

Abb. 7: Ocytocinverlauf bei der Kalbin " Agnes "

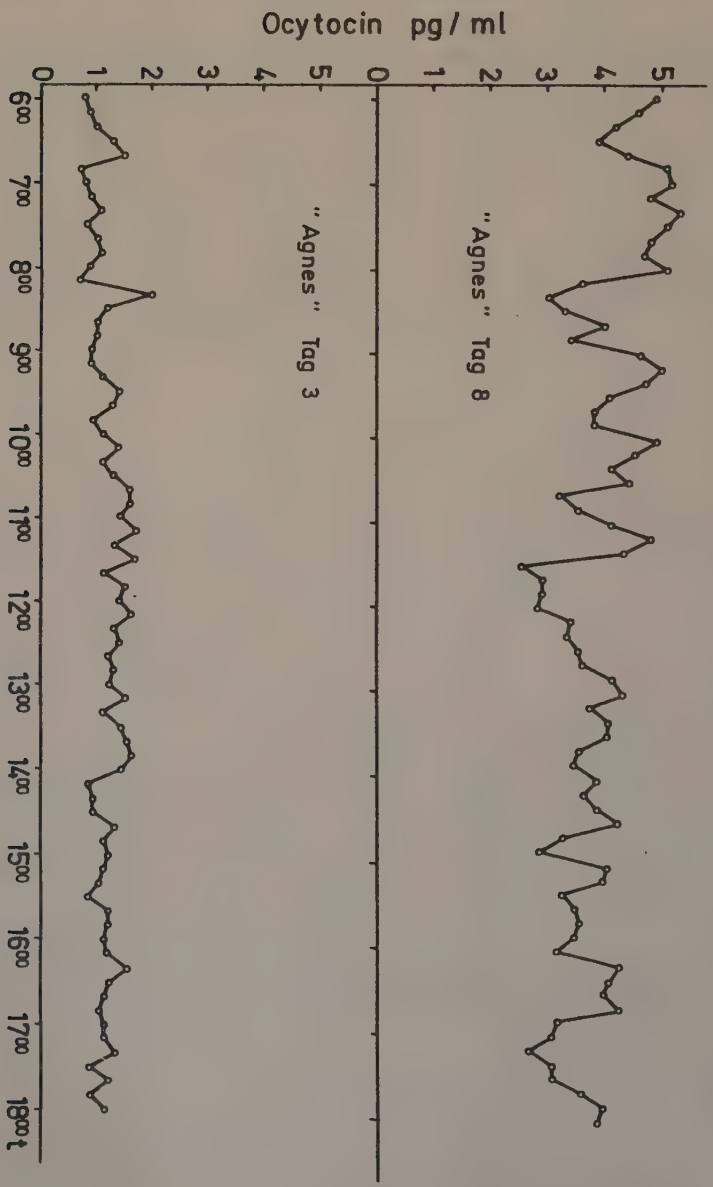
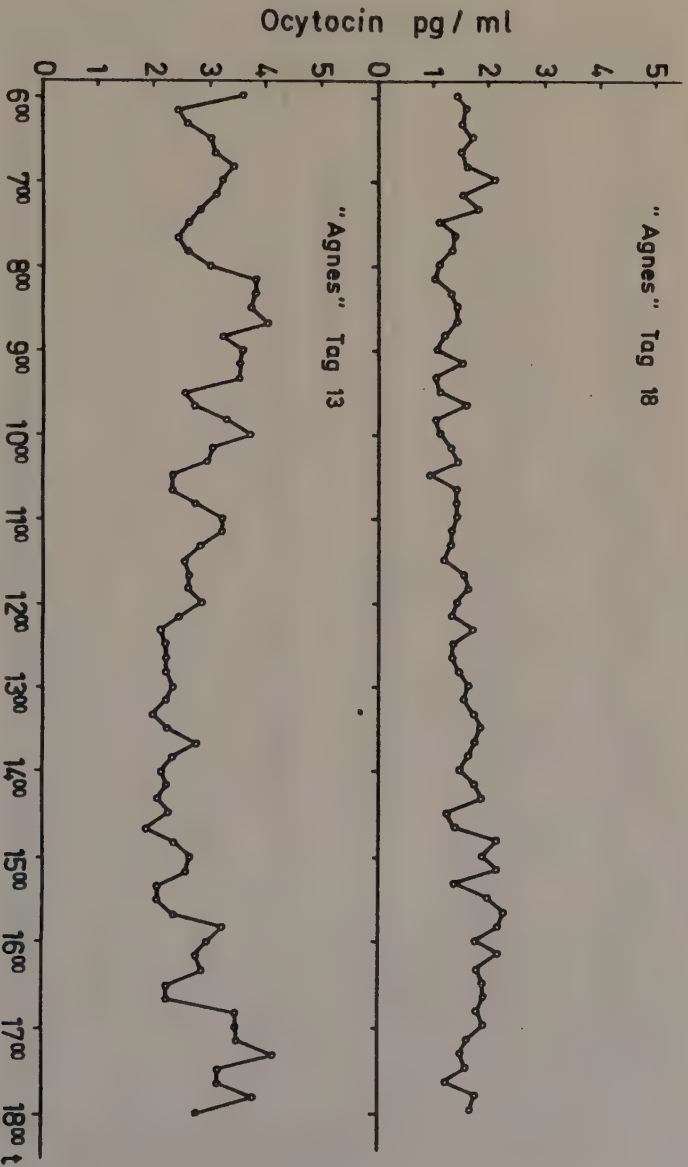


Abb. 8: Ocytocinverlauf bei der Kalbin " Agnes "



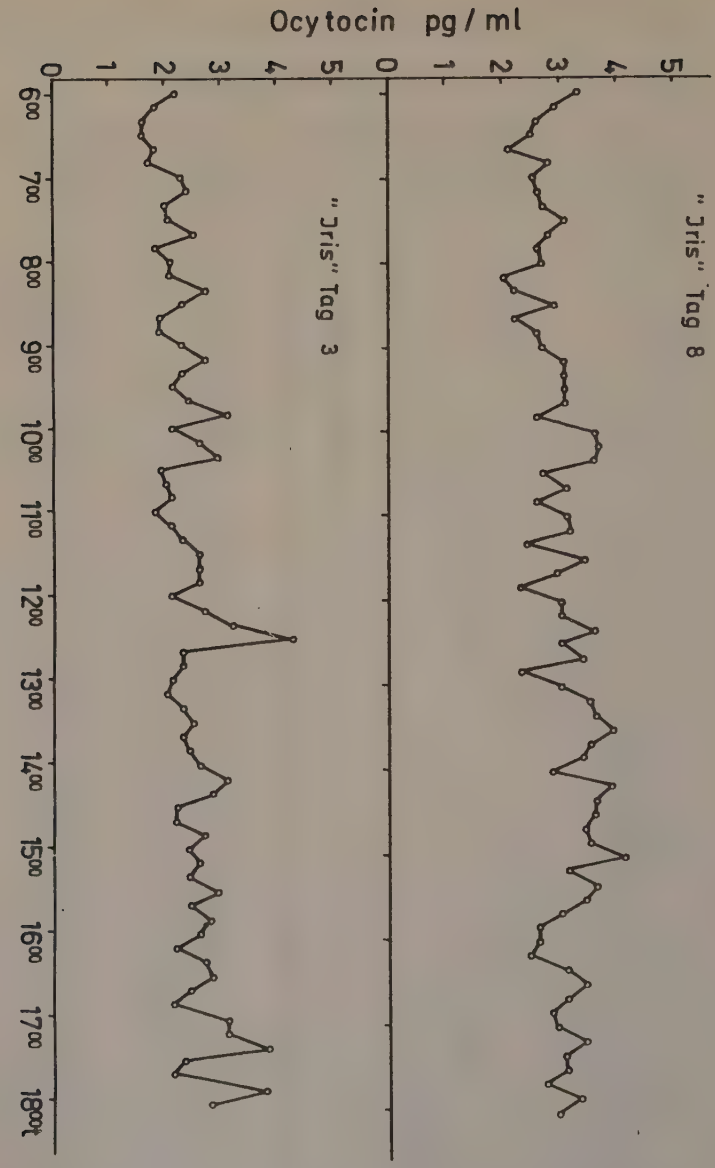


Abb. 9: Ocytocinverlauf bei der Kalbin " Iris "

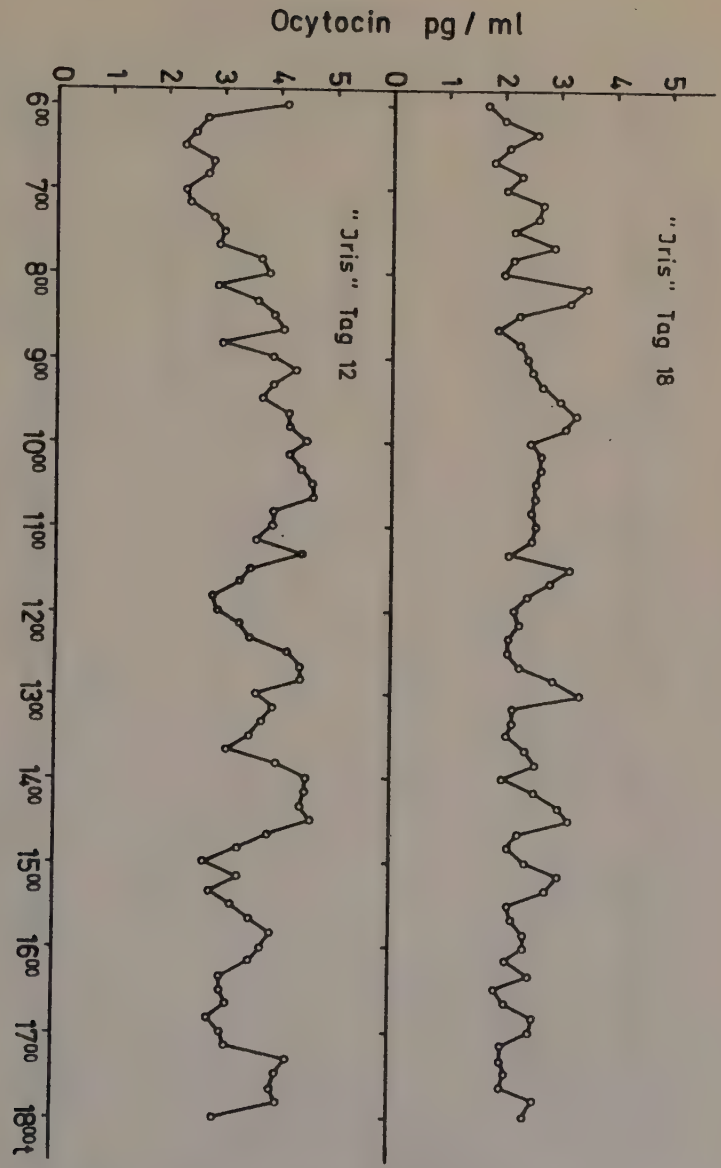


Abb. 10: Ocytocinverlauf bei der Kalbin " Iris "

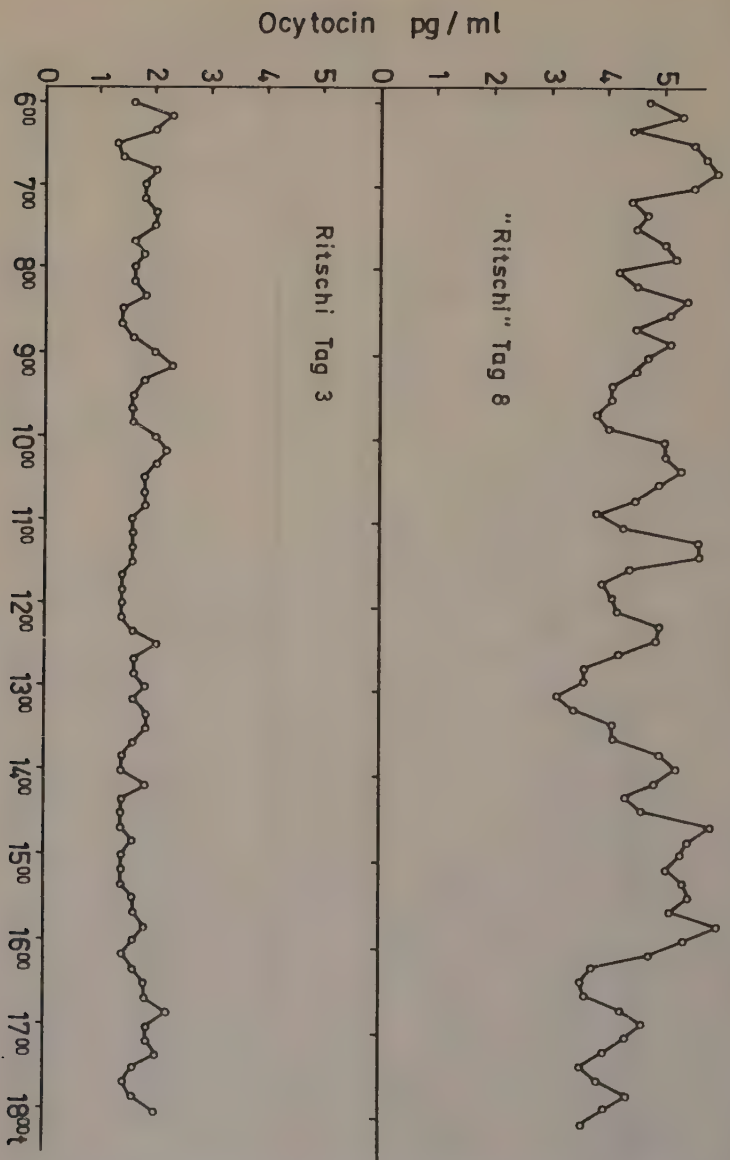


Abb. 11: Ocytocinverlauf bei der Kalbin " Ritschi "

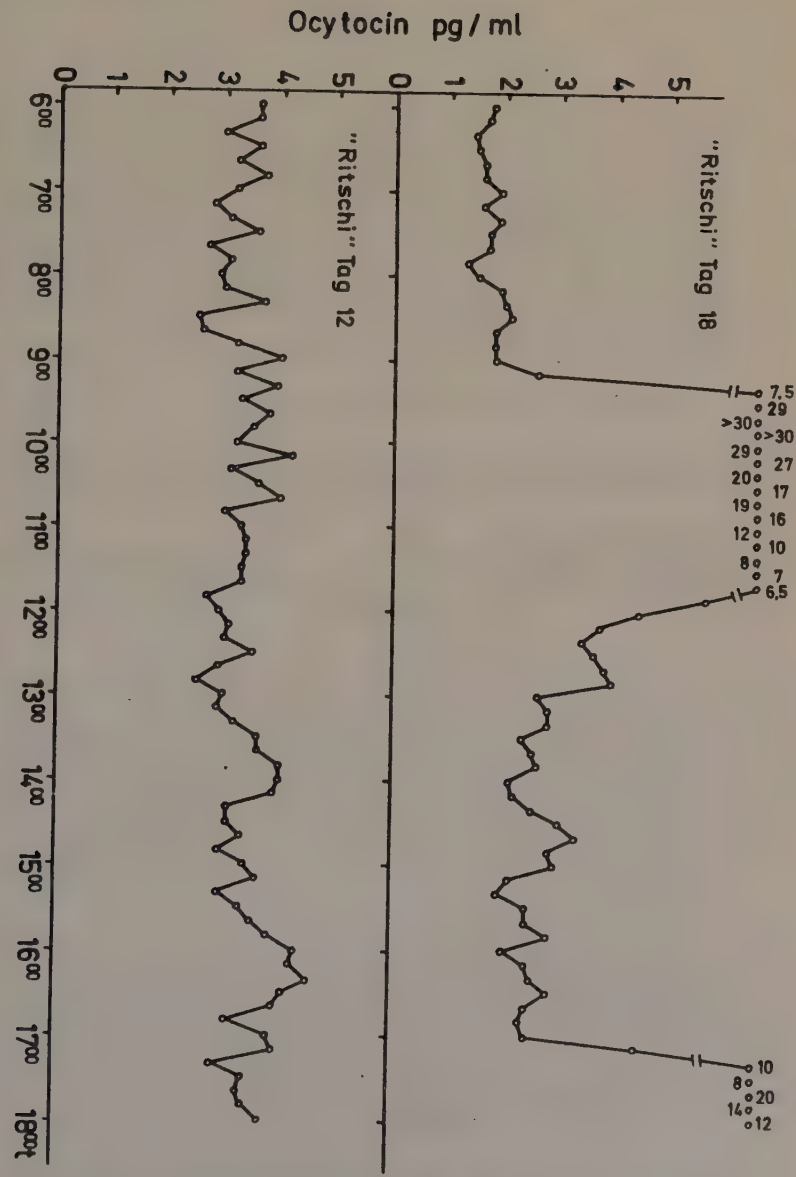


Abb. 12: Ocytocinverlauf bei der Kalbin " Ritschi "

Brunsttage: 26.4.	19.5.	10. 6.	
Blutentnahmetage:		Ocytocin(pg/ml)	Progesteron(
4.5.	Zyklustag 8	3.0 ± 0.5	4.3 ± 0.4
14.5.	" 18	2.4 ± 0.4	8.0 ± 0.8
22.5.	" 3	2.4 ± 0.5	0.2 ± 0.1
31.5.	" 12	3.6 ± 0.6	8.3 ± 1.2

Bei diesem Tier fällt auf, daß die 4 Entnahmetage in Bezug au die Ocytocinfreisetzung nur geringfügige Unterschiede aufweis Auch die Kurvenverläufe zeigen ein etwa ähnliches Bild mit ei ungefähr gleichen Zahl an Pulsen an den jeweiligen Tagen. Auf fallend ist wiederum der für Zyklustag 18 noch verhältnismäßi hohe Progesterongehalt, der wahrscheinlich durch den 23 Tage dauernden Zyklus bedingt ist.

" RITSCHI " (Abb. 11 und 12)

Dieses Tier wurde ebenfalls mit Cloprostenol vorbehandelt.

Brunsttage: 26.4.	17.5.	12.6.	
Blutentnahmetage:		Ocytocin(pg/ml)	Progestero
4.5.	Zyklustag 8	4.6 ± 0.7	7.4 ± 1
14.5.	" 18	2.7 ± 2.4[+)]	5.0 ± 2
29.5.	" 12	3.4 ± 0.5	16.2 ± 1
15.6.	" 3	1.7 ± 0.2	0.5 ± 0

Am Zyklustag 3 befindet sich die Ocytocinfreisetzung auf glei mäßig niedrigem Niveau mit nur wenig Pulsen. Eine deutliche Steigerung der Ocytocinsekretion, einhergehend mit einer zuge nommenen Gelbkörperaktivität, zeigt sich wiederum am Zyklust Neben einer Vielzahl an Pulsen, ist auch das Niveau der Basa werte größeren Schwankungen ausgesetzt. Am Tag 12 ist trotz massiver Progesteronsekretion bereits eine abfallende Tenden beim Ocytocin sichtbar, verbunden mit einer geringeren Pulsf quenz. Ein besonderes Phänomen zeigt sich am Tag 18. Ohne da eine besondere äußerlich sichtbare Stimulation stattgefunden hätte, kommt es zwei Mal zu einer größeren Ocytocinfreisetzu mit Werten über 30 pg/ml.

[+)] berechnet aus den Werten von Probe-Nr. 1 - 19 und 43 - 67

" RESAU " (ohne Abb.)

Brunsttage: 22.4 16.5.

Blutentnahmetage:		Ocytocin(pg/ml)	Progesteron(ng/ml)
29.4.	Zyklustag 7	3.2 ± 0.5	5.3 ± 0.6
11.5.	" 19	1.3 ± 0.2	8.5 ± 0.7
19.5.	" 3	1.1 ± 0.3	0.1 ± 0
29.5.	" 13	1.2 ± 0.2	0.3 ± 0.4

Rektale Untersuchungen am 28.5., 2.6. und 9.6. ergaben am linken Ovar eine deutlich vorgewölbte Blase von ca. 4 cm Durchmesser, so daß hier von einer Störung des Zyklusgeschehens nach dem 16.5. ausgegangen werden kann. Dieser Umstand manifestiert sich am Tag 3 und 13, wo niedrige Progesteronwerte mit niedrigen Ocytocinwerten korrelieren. Es besteht der Verdacht auf ein azyklisches Geschehen mit Fehlen eines funktionsfähigen Gelbkörpers.

" RENA " (ohne Abb.)

Oestrus unregelmäßig, deutlichere Brunstsymtome am 14.4. 2.5. 19.5.

Blutentnahmetage:		Ocytocin(pg/ml)	Progesteron (ng/ml)
10.5.	Zyklustag 8	1.3 ± 0.3	0.3 ± 0
22.5.	" 3	1.4 ± 0.2	0.3 ± 0
31.5.	" 12	1.6 ± 0.4	0.3 ± 0.1

Bei diesem Tier trat ebenfalls eine Zyklusstörung auf: Endometritis catarrhalis während des gesamten Versuchszeitraumes und Nymphomanieerscheinungen. Mehrmalige rektale Untersuchungen ergaben eine fluktuierende Blase am rechten Ovar mit ca. 5 cm Durchmesser. Die niedrigen Progesteronwerte deuten auf ein azyklisches Geschehen hin.

Die nachfolgende Tabelle zeigt zusammengefaßt den deutlichen Einfluß des Zyklusgeschehens auf die Ocytocinfreisetzung, wie er schon aus den Ergebnissen des obigen Vorversuchs vermutet werden konnte. Die Daten von " RENA " und " RESAU " (Tag 3 und 13) sind aus den oben erwähnten klinischen Gründen ebensowenig berücksichtigt, wie die von " RITSCHI " (Tag 19) wegen der auftretenden Extremwerte.

Tab. 1: Durchschnittswerte ($\bar{x}$) mit Standardabweichung ($\pm$ S
von 6 Kalbinnen

	Ocytocin (pg/ml)	Progesteron (ng
Zyklustag 2 bzw. 3	1.6 $\pm$ 0.5	0.4 $\pm$ 0.3
Zyklustag 7 bzw. 8	3.8 $\pm$ 0.5	5.9 $\pm$ 1.0
Zyklustag 12 bzw.13	2.9 $\pm$ 0.6	10.2 $\pm$ 3.4
Zyklustag 18 bzw.19	1.8 $\pm$ 0.4	7.1 $\pm$ 3.3

An den Zyklustagen 2 bzw. 3, an denen noch wenig Progesteron gemessen werden kann, zeigt sich nur eine geringe Ocytocinfr setzung. Hierbei scheint, mit Ausnahme von " IRIS ", eine Ab hängigkeit zwischen beiden Hormonen zu bestehen, demzufolge höherer Ocytocin- mit einem höheren Progesterongehalt korre Dies manifestiert sich, um die Extreme darzustellen, auf der Seite bei " RAFFL ", auf der anderen Seite bei "ZICKE ". Bei ersterer finden sich die niedrigsten, bei letzterer die höch Ocytocinspiegel. Die Kalbin " IRIS " läßt sich in dieses Sch allerdings nicht einordnen. Bei diesem Tier ist jedoch im Ge satz zu den anderen auffallend, daß die Durchschnittswerte a Entnahmetage nur geringfügig voneinander abweichen.
An den Zyklustagen 7 bzw. 8 haben sich die Hormonspiegel sch deutlich nach oben verlagert. Hierbei bestehen neben individ auch Unterschiede zwischen den Tagen 7 und 8. Bei " IRIS ", " ZICKE " und " RESAU " (Tag 7) sind die Hormonspiegel in niedrigeren Bereich angesiedelt als bei den übrigen Tieren, denen die Blutentnahme am Tag 8 erfolgte. In diesem Stadium ähnlich wie zu Beginn des Zyklus, eine Abhängigkeit des Ocyt vom Progesterongehalt erkennbar.
An den übrigen Versuchstagen ist dagegen diese Wechselbezieh zwischen beiden Hormonen nicht mehr vorhanden. Die Zyklustag bzw. 13 zeigen im Gegensatz zum weiteren Progesteronanstieg eine abfallende Tendenz beim Ocytocin. Obwohl deutliche indi elle Unterschiede in den Progesteronwerten bestehen, bleiben Ocytocinwerte unabhängig davon auf einem niedrigen Niveau.

Das Bild an den Zyklustagen 18 bzw. 19 ähnelt denen von 2 3. Auch wenn Progesteron bei einigen Tieren - bedingt durch unterschiedlichen Zykluslängen - noch ziemlich massiv freige wird, ist nur noch eine geringe Ocytocinkonzentration im Pla meßbar.

Die Abbildungen 3 - 12 zeigen, daß die Ocytocinfreisetzung nicht gleichmäßig auf einem bestimmten Niveau erfolgt, sondern Tagesschwankungen unterworfen ist.Diese sind in der Zyklusmitte stärker ausgeprägt, als zu Beginn und am Ende des Zyklus. Pulse treten am Zyklusanfang dann deutlich in Erscheinung, wenn auch die entsprechenden Ocytocin- und Progesteronwerte schon höher sind.

An den Zyklustagen 7 bzw. 8 ist die Zahl der Pulse am größten, gleichzeitig sind sie wegen der hohen Amplituden am deutlichsten. Dies paßt zu den entsprechend angestiegenen Hormonspiegeln. Das Niveau der Basalwerte ist hier größeren Schwankungen unterworfen als an den übrigen Tagen.

Die Zyklustage 12 bzw. 13 vermitteln ein ähnliches, jedoch nicht so ausgeprägtes Bild wie die Tage 7 bzw. 8, wogegen am Ende des Zyklus eine weitere Abschwächung der Ocytocinaktivität zu sehen ist.

In der nachfolgenden Tabelle ist die Zahl der Pulse für jedes Tier einzeln aufgelistet, hierbei sind nur die deutlich getroffenen Pulse berücksichtigt.

Tab. 2: Anzahl der Pulse pro Zyklustag (12-stündige Entnahmedauer) und $\bar{x}$

Zyklustage	Zicke	Agnes	Raffl	Iris	Ritschi	$\bar{x}$
2 bzw. 3	6	4	2	8	4	4,8
7 bzw. 8	5	7	6	8	9	7,0
12 bzw.13	6	8	4	8	8	6,8
18 bzw.19	3	5	5	7		5,0

3.3 Ergebnisse der vergleichenden Messungen in der Vena jugularis und Vena cava caudalis

Von sechs nicht laktierenden Kühen standen Proben von folgenden Zyklustagen zur Verfügung. Bei einigen Tieren war jeweils nur noch Blutplasma aus einem Gefäß vorhanden (siehe Tabelle 3, Seite 55):

" Irene " Zyklustage 0, 4, 12 (Abb. 13)
" Rola B " Zyklustage 0, 3, 10 (Abb. 14, 15)
" Beatrix " Zyklustage 0, 4, 12 (Abb. 16)

" Ajax " Zyklustag 12 (Abb. 17)
" Ida " Zyklustag 14 (Abb. 17)
" Thea " Zyklustag O, 4, 10 (Abb. 18)

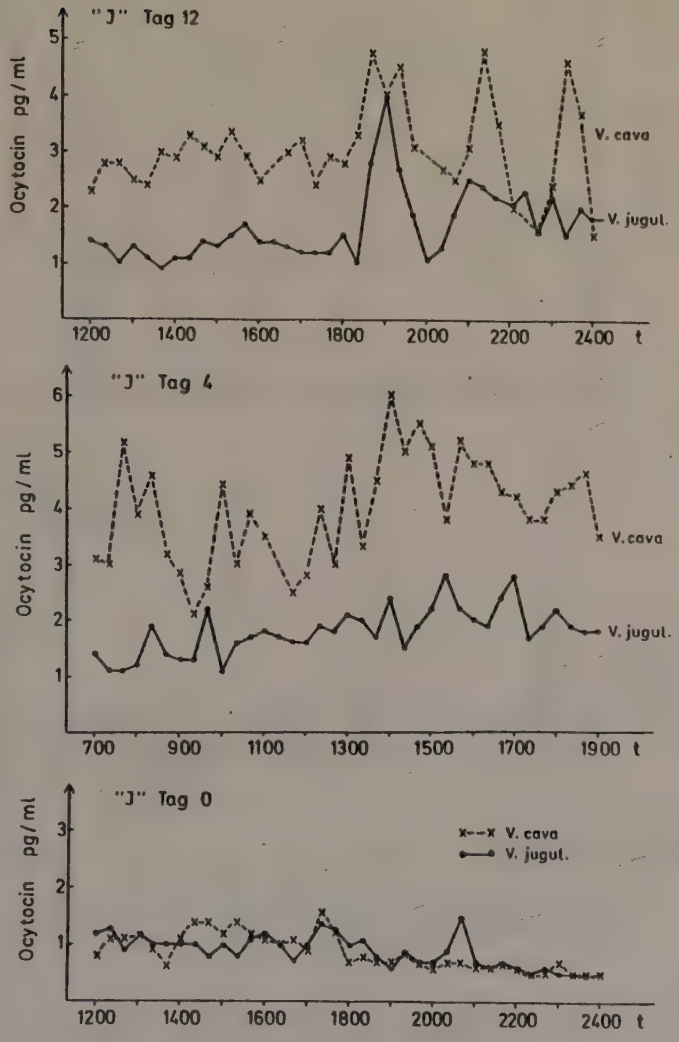
" IRENE " :
Bei " Irene " (Abb. 13) sind die Unterschiede zwischen den zelnen Zyklustagen besonders auffällig.
Am Tag O ist nur wenig Ocytocin nachweisbar, gleichzeitig bef sich die Hormonspiegel in beiden Gefäßen auf etwa demselben N Dagegen wird an den anderen Zyklustagen sowohl Ocytocin als a parallel dazu Progesteron in vermehrtem Maße freigesetzt. Hie treten die höheren Hormonkonzentrationen, wie aus Abb. 13 ers lich, in der Vena cava auf. Was die Pulsatilität betrifft, is Tag O nur eine geringe Aktivität vorhanden. An den anderen Z tagen treten Pulse vor allem in der Vena cava wegen der höher Amplituden deutlich hervor.

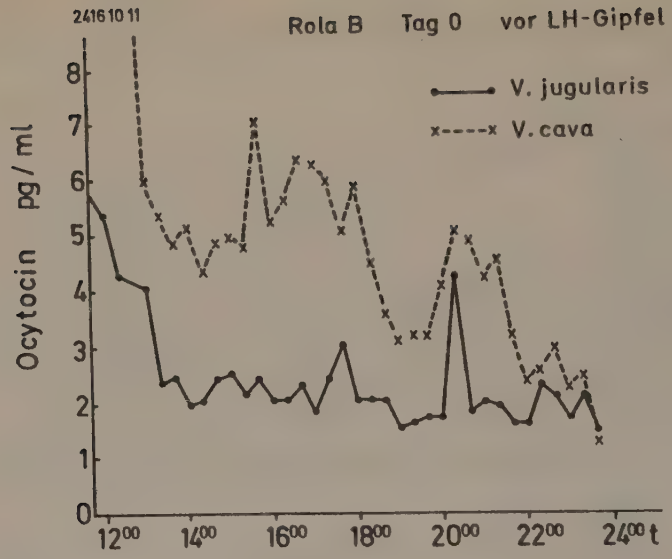
" ROLA B " :
Für"Rola B" (Abb. 14 und 15) gilt sinngemäß der schon bei " Irene " erwähnte Sachverhalt, nur daß bei diesem Tier die O cinfreisetzung auf merklich höherem Niveau erfolgt. Auffällig am Tag O der relativ hohe Ocytocinspiegel, der jedoch mit ent sprechend höheren Progesteronwerten einhergeht. 12 Stunden vo dem LH-Gipfel werden ungewöhnlich hohe Ocytocinkonzentratione gemessen.

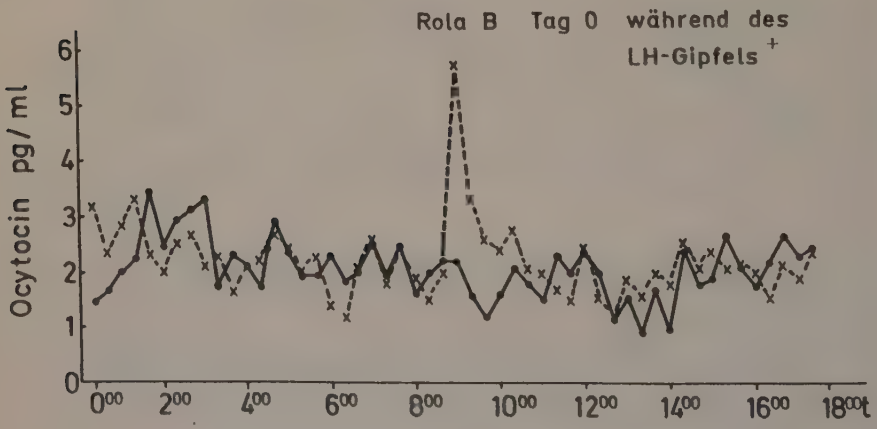
" BEATRIX " :
Obwohl bei " Beatrix " (Abb. 16) nur noch ein Teil der Prob vorhanden war, ist trotzdem auch hier der deutliche Einfluß d Zyklus auf die Ocytocinfreisetzung zu sehen. Abweichend hierv tritt jedoch bei diesem Tier am Tag 4 ein höherer Ocytocinspi in der Vena jugularis auf. Wie aus den Progesteronwerten ersi (Tab. 3), dürfte die Ursache für den geringeren Ocytocingeh in der Vena cava eine Lageverschiebung des Katheters und dami größere Blutverdünnung sein.
(Die Blutentnahmen erfolgten in der Reihenfolge Zyklustag 12 und 4; siehe auch 2.3.3).

Bei den übrigen Tieren (Abb. 17 und 18) finden die wegen de hohen Amplitude deutlich auftretenden Pulse besondere Beachtu

Abb. 13: Ocytocinverlauf bei der Kuh " Irene "







+ LH-Gipfel zwischen 2^{00} und 8^{00}

Abb. 14: Ocytocinverlauf bei der Kuh " Rola B " am Tag O

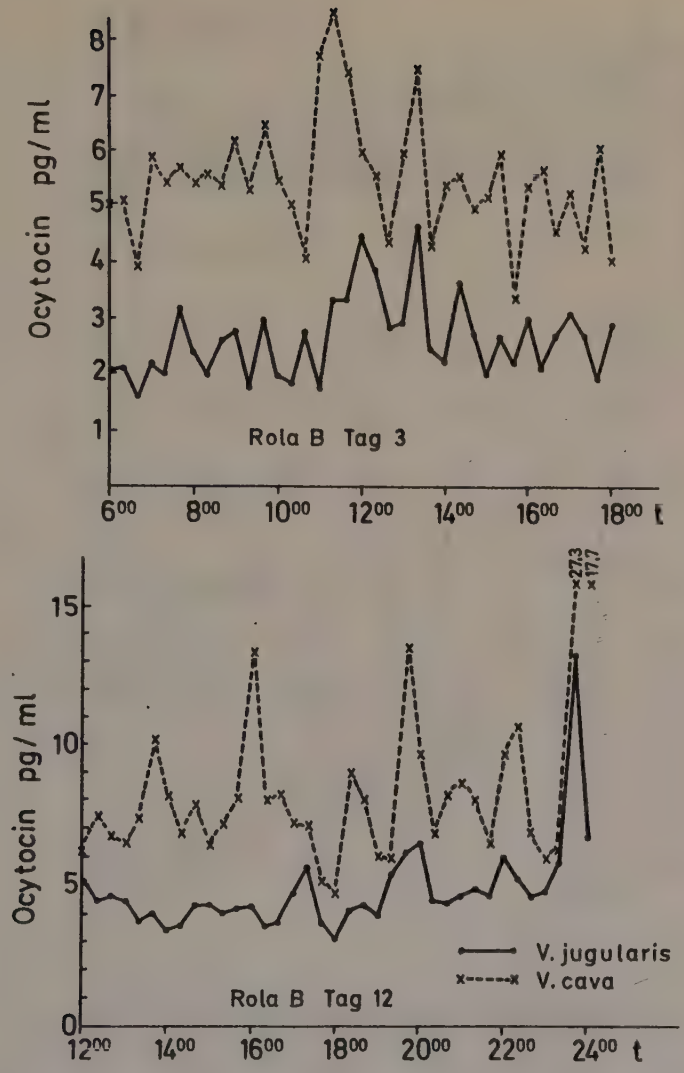


Abb. 15: Ocytocinverlauf bei der Kuh " Rola B " am Tag 3 und Tag 12

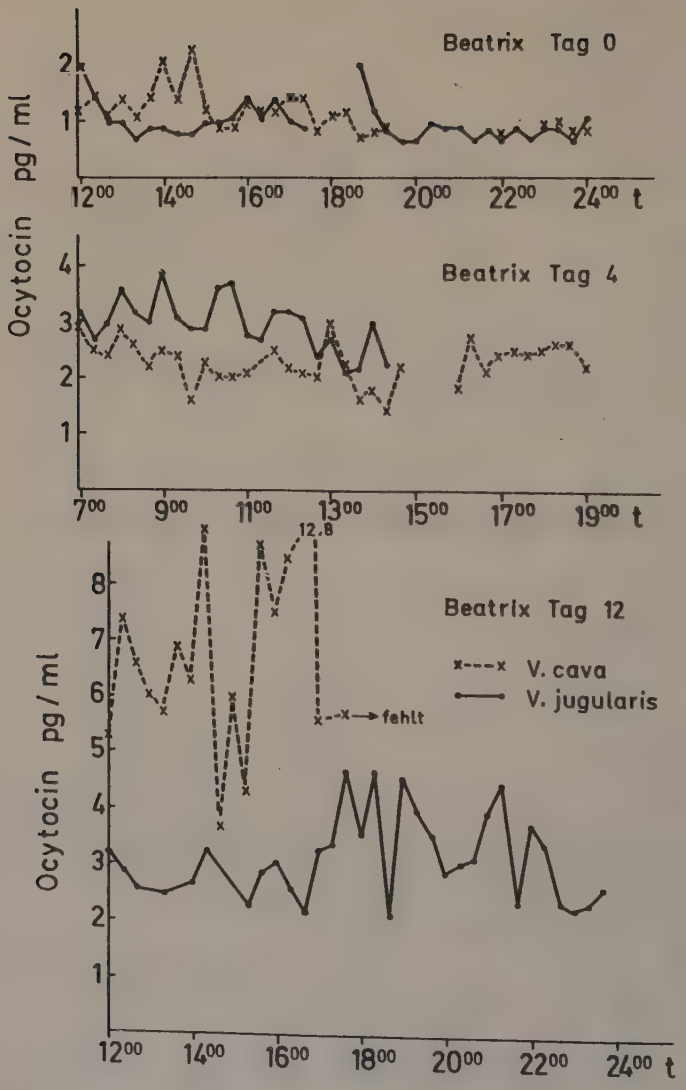


Abb. 16: Ocytocinverlauf bei der Kuh " Beatrix "

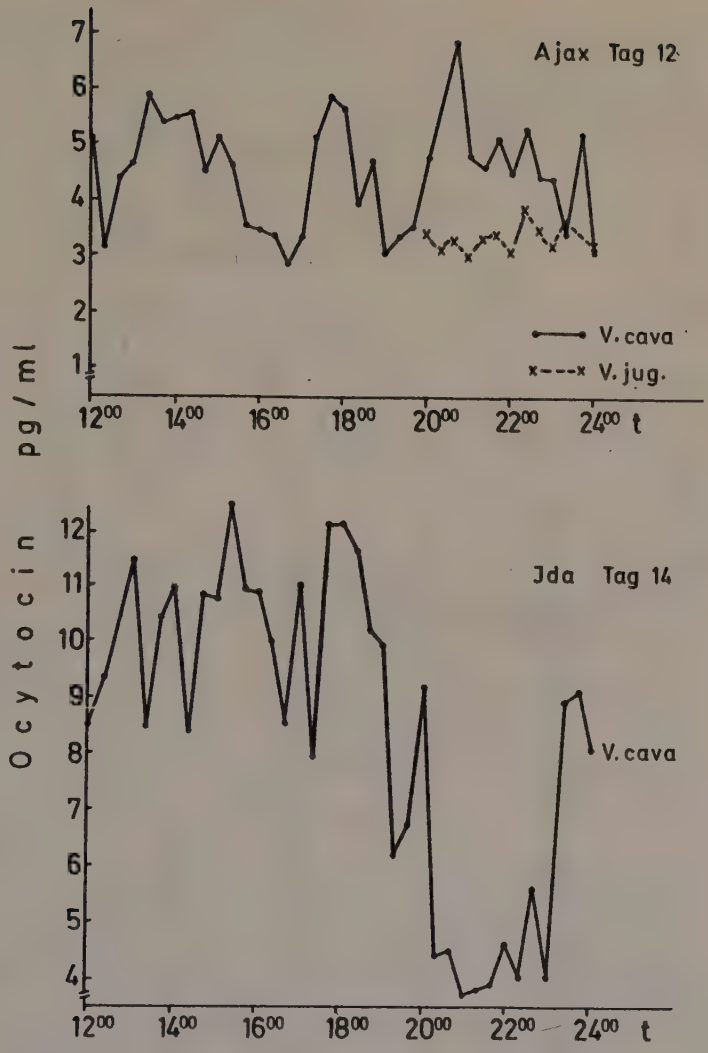


Abb. 17: Ocytocinverlauf bei den Kühen " Ajax " und " Ida "

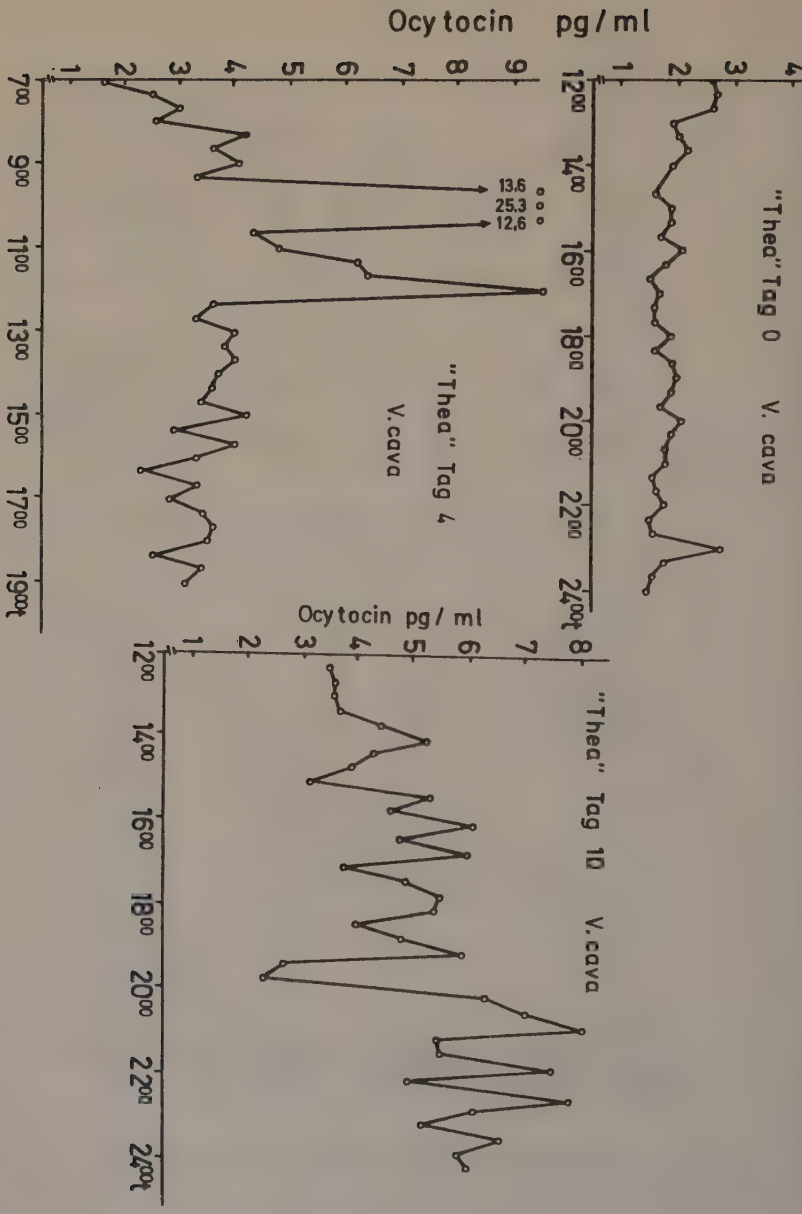


Abb. 18: Ocytocinverlauf an verschiedenen Zyklustagen bei der Kuh " Thea "

In Tabelle 3 ist das Ebengesagte noch einmal zusammengefaßt dargestellt.

Tab. 3 : Durchschnittswerte ($\bar{x}$) mit Standardabweichung ($\pm$ SD) für Ocytocin (pg/ml) und Progesteron (ng/ml)

V.j. = Vena jugularis
V.c. = Vena cava caudalis
O = Ocytocin
P = Progesteron
V = vor LH-Gipfel
W = während LH-Gipfel

	Zyklustag O		Zyklustage 3bzw.4		Zyklustage 10bzw.12bzw.1	
	O	P	O	P	O	P
Irene:						
V.c.	0.9±0.3	0.4±0.1	4.0±0.9	3.0±1.0	3.0±0.8	9.9±3.2
V.j.	0.9±0.3	- -	1.8±0.4	0.8±0.2	1.7±0.6	3.7±0.7
RolaB:						
V.c.	V5.7±4.2	1.0±0.2	5.5±1.1	4.1±1.4	8.7±3.9	7.9±3.7
	W2.4±0.7	0.6±0.2				
V.j.	V2.5±1.0	-	2.7±0.7	0.6±0.2	5.0±1.7	2.8±0.5
	W2.2±0.5	-				
Beatrix:						
V.c.	1.2±0.4		2.3±0.4	0.8±0.1	6.8±2.1	21.0±7.1
V.j.	1.0±0.3		3.0±0.5	0.9±0.1	3.1±0.7	3.9±0.6
Ajax:						
V.c.					4.6±1.0	11.1±3.7
V.j.					3.4±0.3	5.5±1.0
Ida:						
V.c.					8.6±2.8	17.2±6.5
Thea:						
V.c.	1.9±0.3	0.5±0.1	4.9±4.7	3.5±1.1	5.1±1.4	12.6±2.6

Tabelle 3 und die zugehörigen Abbildungen (13 - 18) zeigen einen deutlich höheren Ocytocinblutspiegel während des Dioes was die vorherigen Ergebnisse wiederum bestätigt. Auf die Fra des ovariellen Ocytocins eingehend, ist nur während der Lutea phase, also an den Zyklustagen 3 bzw. 4 und 10, 12 bzw. 14 i der Vena cava mehr Ocytocin nachweisbar als in der Vena jugu Im Oestrus, wo am wenigsten Hormon freigesetzt wird, befinde sich das Ocytocin in beiden Gefäßen auf etwa gleichem Niveau Wiederum wird Ocytocin nicht gleichmäßig, sondern in Pulsen freigesetzt. Einer geringen Pulsfrequenz im Oestrus folgt ei Anstieg in der Lutealphase, wobei in diesem Zeitraum, deutli als beim Kalbinnenversuch und hier vor allem in der Vena cav die Pulsamplituden wesentlich höher sind (Tab. 4 und Abb. 1 18).

Tab. 4 : Anzahl der Pulse pro 12 Stunden und $\bar{x}$

	Tag 0		Tag 3 bzw.4		Tag 10 bzw.12 bzw.14	
	V.c.	V.j.	V.c.	V.j.	V.c.	V.j.
Irene	1	2	6	5	3	2
Rola B	4	4	5	7	6	4
Beatrix	3	1	4	7	8	4
Ajax					4	
Ida					5	
Thea	1		5		7	
$\bar{x}$	2.4		5.7		4.3	

Zusammenfassend sprechen folgende Punkte für eine Beteiligun des Gelbkörpers an der Ocytocinausschüttung:

1. Höhere Ocytocinfreisetzung in der Lutealphase.
2. Deutliche Unterschiede in beiden Gefäßen nur bei Vorhande sein eines Gelbkörpers.

3.4. Einfluß von Prostaglandin auf die Ocytocinfreisetzung

Die Applikation von Prostaglandinanalogen bewirkte bei allen Tieren eine meßbare Ocytocinfreisetzung, deren Höhe vom jeweiligen Zyklusstand abhing.
Im Vorversuch, in dem die Applikation des Prostaglandinanalogs in Stadien mit niedrigem Progesterongehalt erfolgte, ergab sich nur eine geringgradige, aber doch abgestufte Ocytocinfreisetzung. Dagegen bewirkte die Injektion während der Gelbkörperphase, wie weiter unten zu sehen ist, maximale Ausschüttung.

3.4.1 Bestimmung des Ocytocingehalts von Blutproben aus der Vena jugularis

Die dazu vorliegenden Abbildungen enthalten die Verlaufskurven für Ocytocin sowie Angaben über das Progesteronniveau vor Behandlung.

Zyklustage 18 bzw. 19
Die Abbildung 19 zeigt, daß bei Kalbin " Rilli " ein höherer Progesteron- mit einem höheren Ocytocinspiegel einhergeht. Bei " Klausi " scheint die Luteolyse schon weiter fortgeschritten zu sein. Nach der Injektion erfolgt bei beiden Tieren ein rascher Anstieg mit Gipfelwerten, die bei " Klausi " auf Grund der niedrigeren Kontrollwerte unter denen von " Rilli " liegen.

Stadium des Prooestrus / Oestrus
Bei beiden Tieren ist nach der Prostaglandininjektion nur ein langsames Ansteigen von Ocytocin im Blut feststellbar. Die Maximalwerte werden bei " Kulma " erst nach 60 Minuten, bei " Reh " noch später erreicht, wobei sie deutlich unter denen von Abb. 19 zu liegen kommen (Abb. 20).

Zyklustage 2 bzw. 3
Die niedrigeren Progesteronwerte, die auf eine erst beginnende Gelbkörperentwicklung hindeuten, lassen keine hohen Ocytocinspiegel erwarten. Nach der Injektion werden Gipfelwerte auch hier erst nach ca. 30 Minuten erreicht (Abb. 21).

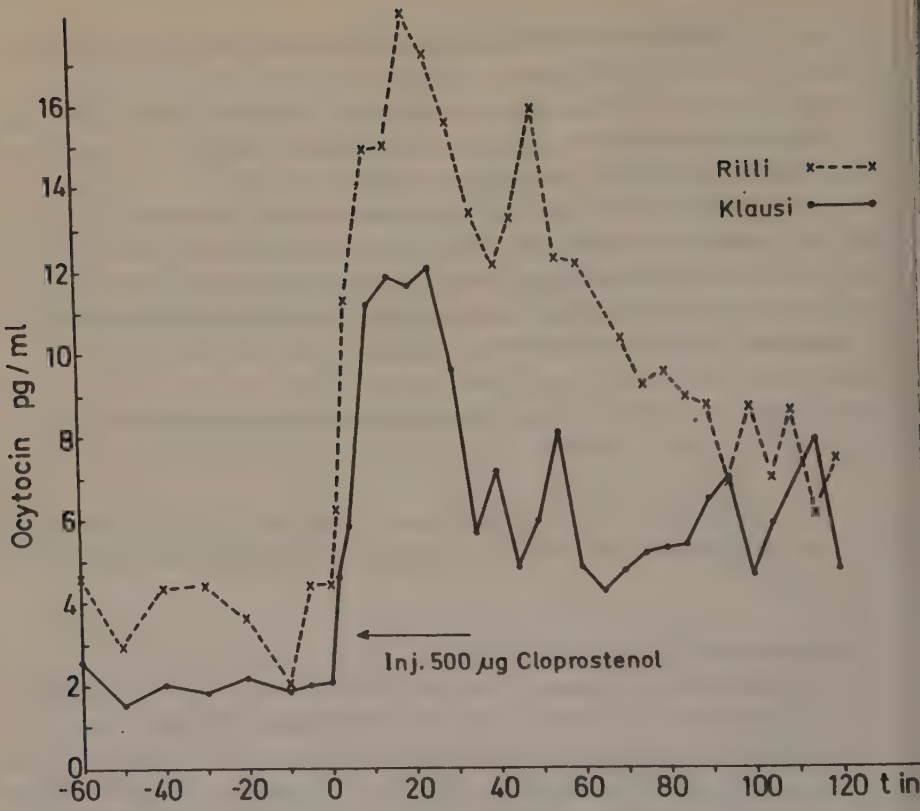


Abb. 19: Ocytocinverlauf nach Applikation von PG-Analog am Zyklustag 18 bzw. 19 bei " Rilli " (Progesteron 1,8 ng/ml) und bei " Klausi " (Progesteron 0,7 ng/ml)

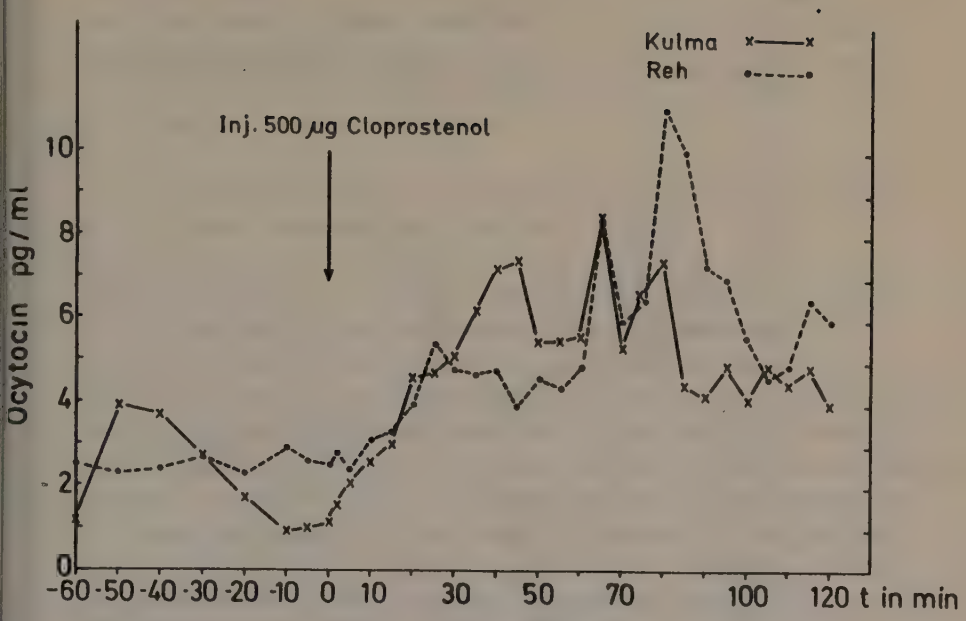


Abb. 20: Ocytocinverlauf nach Applikation von PG-Analog im Oestrus bei " Kulma " und " Reh "

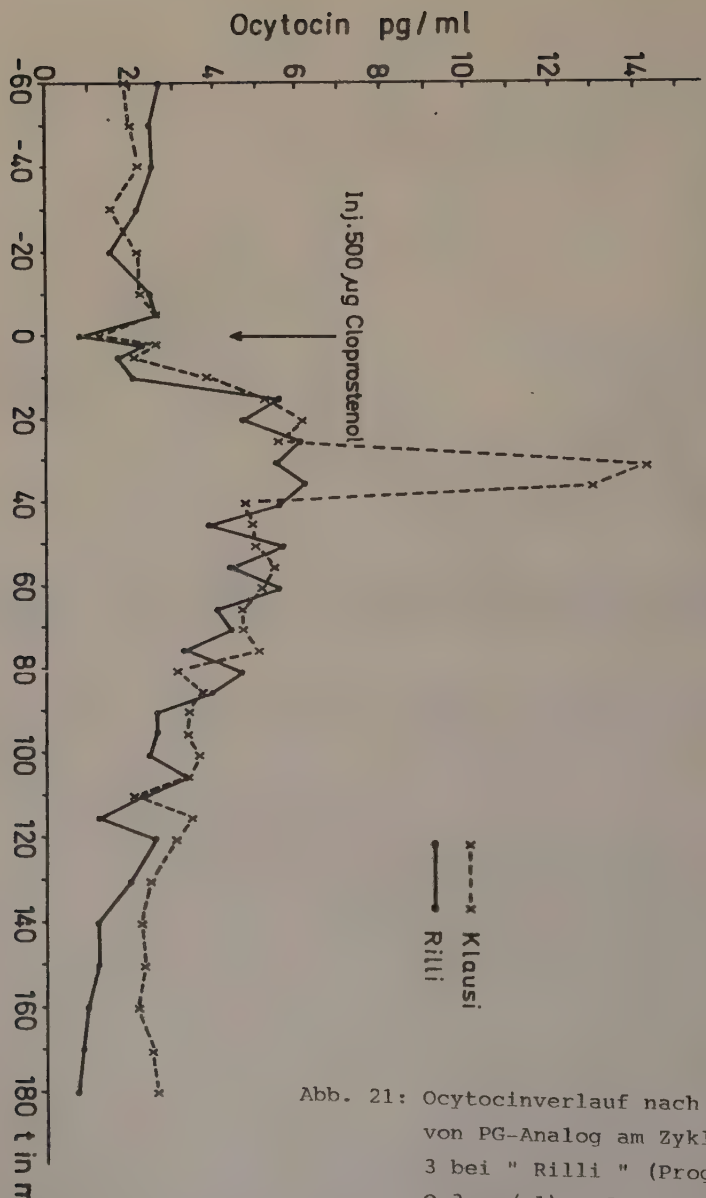


Abb. 21: Ocytocinverlauf nach Appli
von PG-Analog am Zyklustag
3 bei " Rilli " (Progester
0,3 ng/ml) und " Klausi "
(Progesteron 0,4 ng/ml)

Aus den 3 Abbildungen ist eine Abhängigkeit der durch Prostaglandine hervorgerufenen Ocytocinfreisetzung vom Progesterongehalt ersichtlich. Offensichtlich bewirkt das Vorhandensein von Gelbkörpergewebe einen höheren Ocytocinanstieg. Dies kommt in den folgenden Ergebnissen des Hauptversuchs noch deutlicher zum Ausdruck.

3.4.2 Bestimmung des Ocytocingehalts von Blutproben aus der Vena jugularis und Vena cava caudalis

Erwähnt sei, daß von den 6 zur Verfügung stehenden Kalbinnen nur 3 für die direkte Auswertung in Frage kamen: " Rilli ", " Klausi " und " Kora ". Bei den anderen Tieren lag der Vena cava-Katheter zu weit kranial, so daß die starke Blutverdünnung keinen Unterschied zwischen beiden Gefäßen zu Tage treten ließ. Dies konnte durch vergleichende Progesteronuntersuchungen gezeigt werden. Bei " Reh " war zu Versuchsbeginn ein azyklisches Geschehen vorhanden, das erst nach der ersten Prostaglandinverabreichung wieder in Gang kam, bei " Kulma " traten nach der Prostaglandininjektion keine Brunstsymtome auf.
Zur Kontrolle des Zyklusstandes wurden bei allen Tieren Progesteronmessungen durchgeführt. Die entsprechenden Zahlen sind in den nachfolgenden Tabellen in Klammern angegeben. Dabei handelt es sich um Durchschnittswerte ($\bar{x}$) mit Standardabweichung ($\pm$ SD) von Probenummer 14 - 18 (aus beiden Gefäßen), 95 - 107 und 129 - 141 (nur Vena cava). Das entsprechende gilt für Ocytocin von Probenummer 1- 162.

Die Tabelle 5 und die dazugehörigen Abbildungen 22 - 24 zeigen eine deutliche Abhängigkeit der Ocytocinfreisetzung vom Vorhandensein eines Gelbkörpers.
Am Zyklustag 13, also in der Gelbkörperhochblüte, wird am meisten Ocytocin ins Blut abgegeben. In der Krontrollperiode (Nr 1 - 19) sind deutliche Unterschiede zwischen beiden Gefäßen vor allem bei " Rilli " und " Kora " sichtbar. In der Vena cava liegen die Durchschnittswerte fast doppelt so hoch (8,3 pg/ml) wie in der Vena jugularis (4,3 pg/ml). Nach der Injektion von Cloprostenol (Estrumate^{R}) erfolgt ein rasches Ansteigen von Ocytocin im Blut,

Gipfelwerte treten schon bei der ersten gezogenen Probe auf. Bei " Rilli " und " Klausi " sind die Gipfel 3 mal höher in de Vena cava, sie finden in der Vena jugularis auf niedrigerem Niveau ihre Fortsetzung. Bei " Kora " ist dieser Unterschied nicht so deutlich. Probe Nr. 20 zeigt in beiden Gefäßen etwa dieselbe Ocytocinmenge, Probe 21 und 22 in der Vena cava höhere Werte. Daran anschließend sind in beiden Gefäßen etwa gleiche Ocytocinspiegel meßbar. Es erhebt sich der Verdacht, daß es al Folge der Injektion (Schmerzreaktion beim Tier) zu einer Lag veränderung des Katheters kam. Anschließend an diese Gipfelwer folgt ein stetiger Abfall des Blutocytocinspiegels, ca. 4 Stu post injectionem sind die ursprünglichen Ausgangswerte wieder reicht. Bei " Rilli " und " Klausi " wird danach (Probe Nr. 4 58) nochmals ein Schub an Ocytocin ins Blut freigesetzt.

Am 2. Versuchstag, der die Luteolyse beinhaltet, ist nur bei " Kora " ein deutliches Absinken der Ocytocinwerte feststellba (ab Probe 75). Bei " Rilli " treten vermehrt Pulse auf, bei " Klausi " stellen sich erniedrigte Hormonspiegel erst gegen Ende ein.

Am Zyklustag 3 (8. 11. 1982) sind in der Kontrollphase bei " Rilli " niedrige, bei " Klausi " dagegen deutlich höhere Ocy tocinspiegel zu sehen. Es hat den Anschein, als ob bei " Klaus schon mehr Corpus luteum Gewebe vorhanden ist, was spätere Pr gesteronmessungen bestätigen (Tab. 5). Dies geht bei " Klaus nach der Prostaglandininjektion mit einer größeren Ausschüttu von Ocytocin ins Blut einher als bei " Rilli ". Der Anstieg e bei " Klausi " wiederum rasch und ohne Verzögerung, bei " Ril dagegen werden Gipfelwerte erst nach 30 Minuten erreicht. Wäh diese bei " Klausi " in der Vena cava deutlich höher sind, is es bei " Rilli " genau umgekehrt. Die Ergebnisse deuten darau hin, daß bei " Klausi ein Großteil des Ocytocins aus dem bere vorhandenen Corpus luteum stammt, bei " Rilli ", wegen des Fehlens eines funktionsfähigen Gelbkörpers, dagegen aus der Hypophyse.

Am Zyklustag 6 ist der bei " Rilli " erwartete höhere Ocytoci spiegel zu sehen. In der Kontrollphase bestehen wiederum deut Unterschiede zwischen beiden Gefäßen. Nach der Prostaglandini

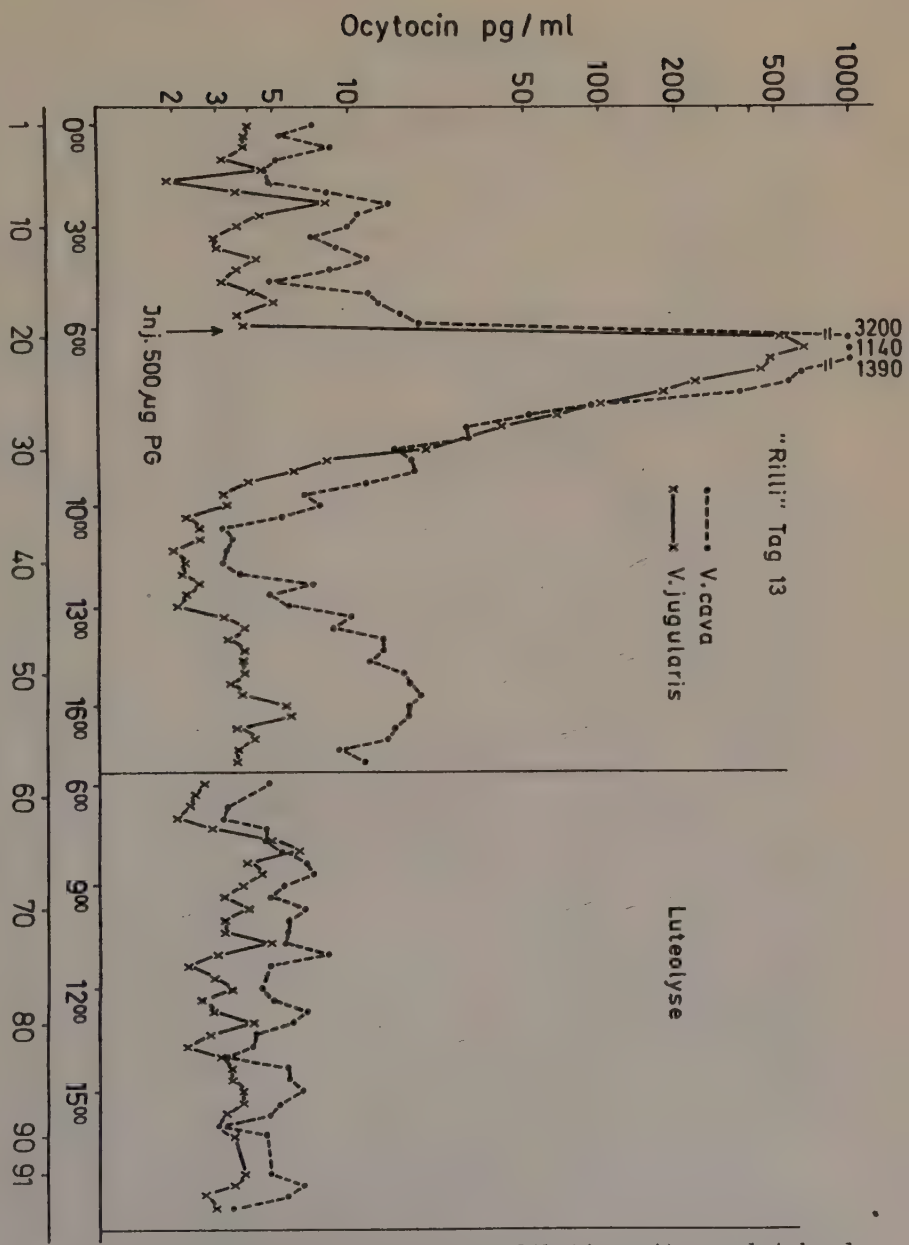
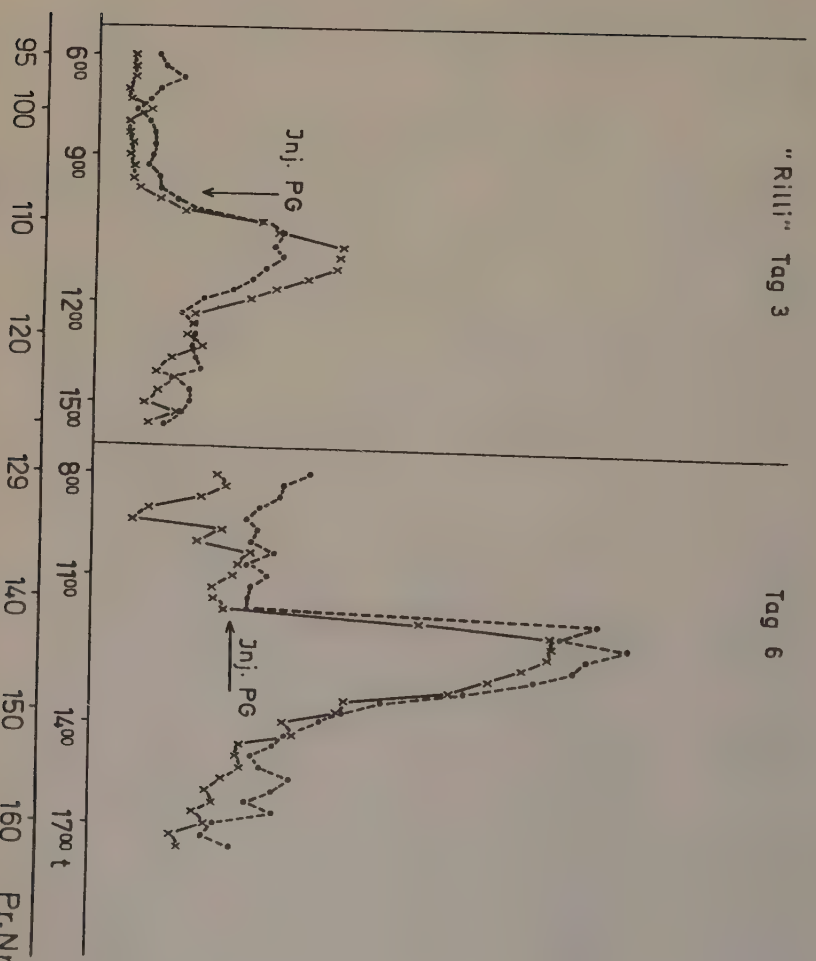


Abb. 22: Ocytocinverlauf nach PG-Applikation mit vergleichenden Messungen in der V. cava und V. jugularis bei der Kalbin " Rilli "

Fortsetzung von Abb. 22



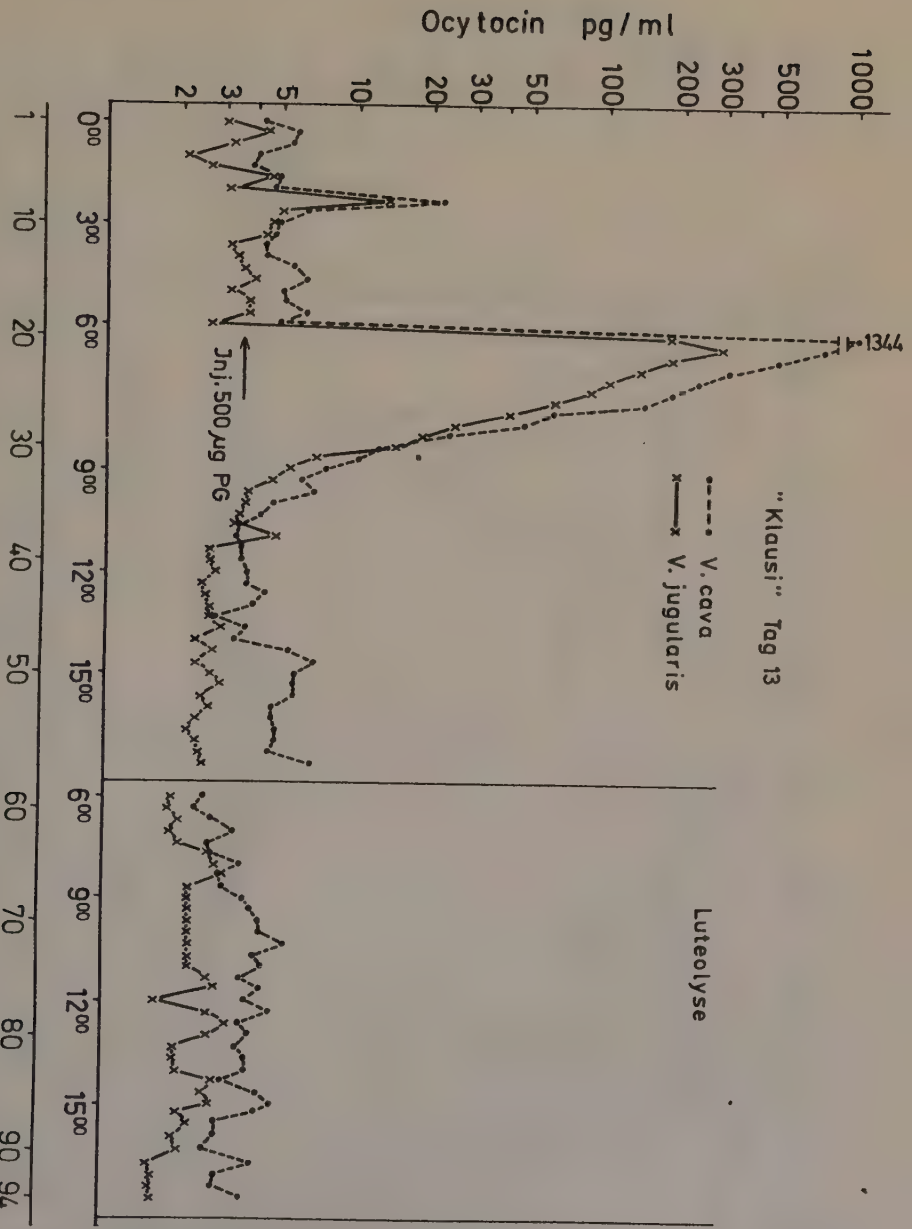
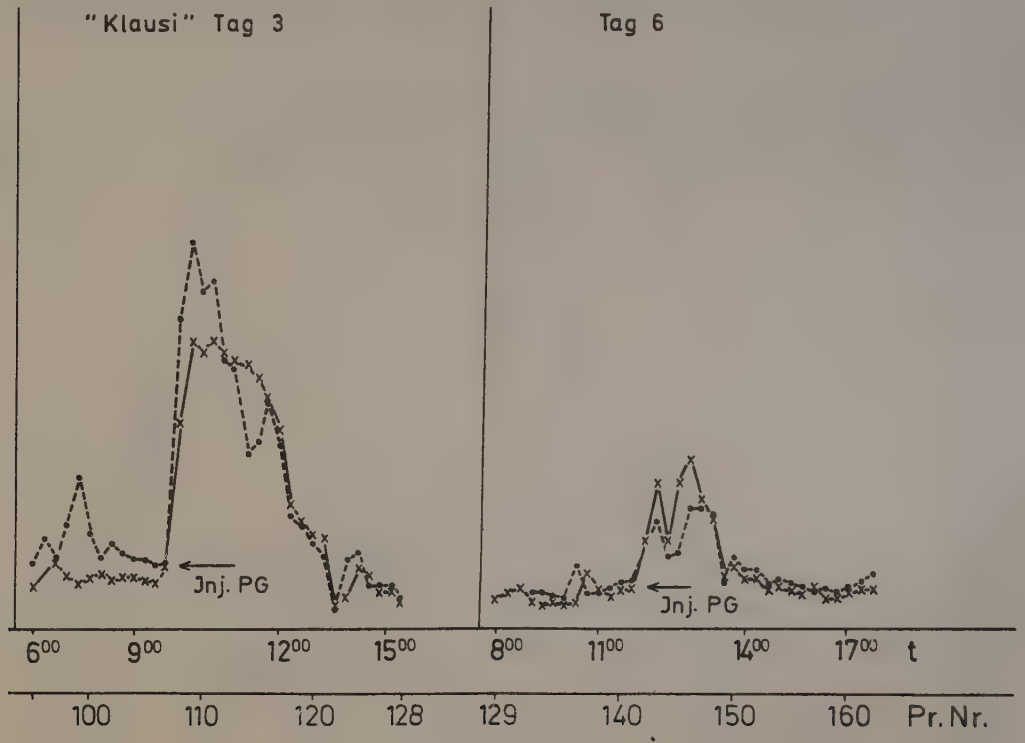


Abb. 23: Ocytocinverlauf nach PG-Applikation mit vergleichenden Messungen in der V. cava und V. jugularis bei der Kalbin " Klausi "

Fortsetzung von Abb. 23



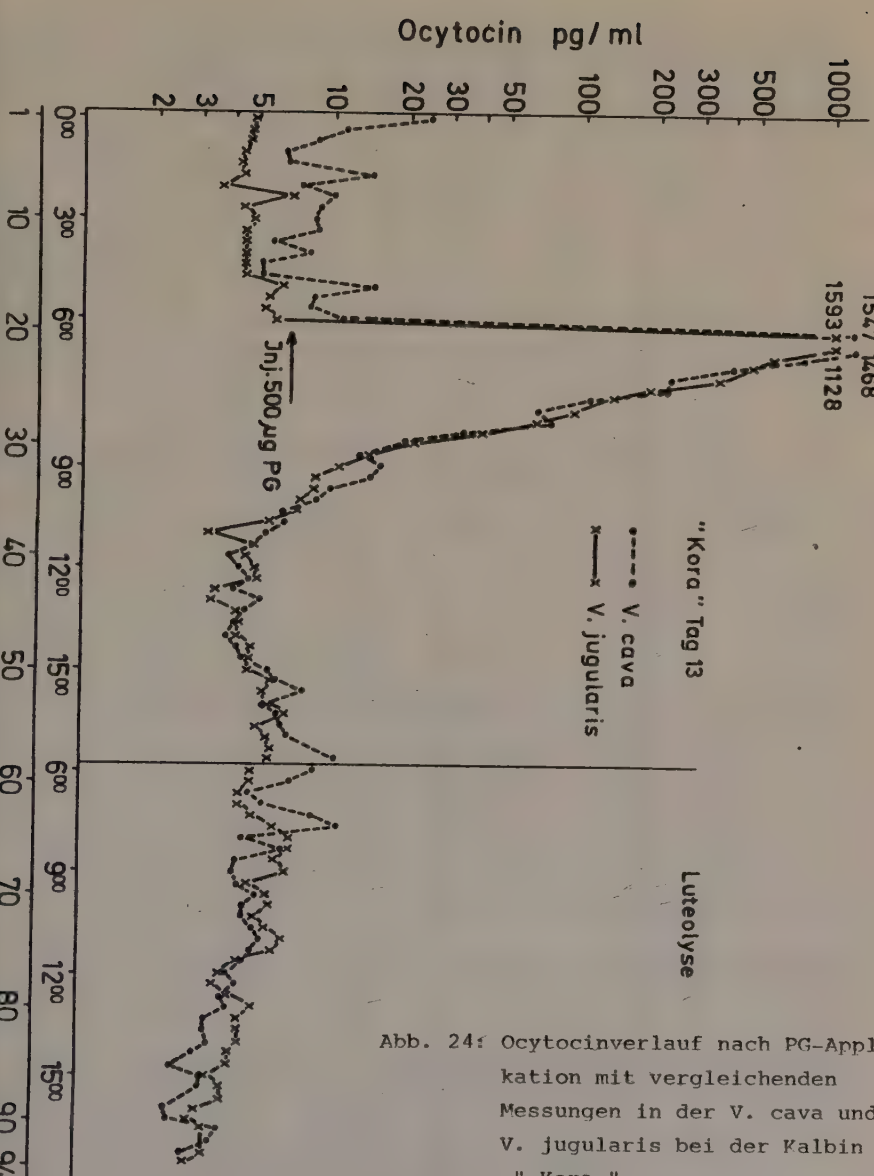


Abb. 24: Ocytocinverlauf nach PG-Applikation mit vergleichenden Messungen in der V. cava und V. jugularis bei der Kalbin " Kora "

Tabelle 5 : Durchschnittswerte $\bar{x}$ mit Standardabweichung $\pm$ SD für Ocytocin in pg/ml
Progesteronwerte in ng/ml in Klammern

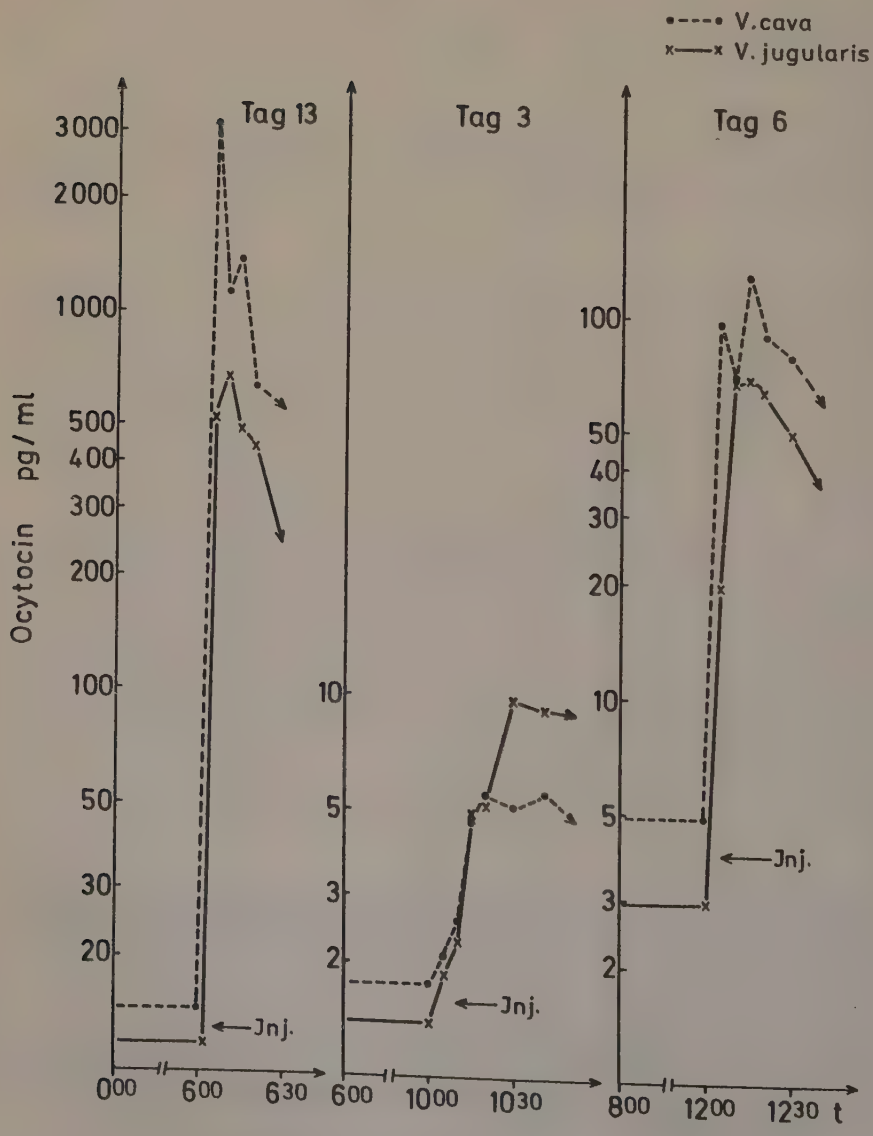
	RILLI		KLAUSI		KORA	
	V. cava	V.jug.	V. cava	V. jug.	V. cava	V. jug.
3.11.82 Zyklustag 13						
Kontrollphase 0^{00}-6^{00}	9.5 ± 3.9 (23.7 ± 5.6)	3.9 ± 3.8 (7.3 ± 0.4)	5.9 ± 3.8 (18.0 ± 3.5)	4.1 ± 2.3 (6.4 ± 0.4)	9.4± 4.3 (18.0± 6.4)	4.8± 0.8 (9.8± 0.5)
nach PG-Injektion(6^{00})						
6^{05}-6^{15}	1910.0 ± 917.9	563.7 ±82.7	851.7 ±361.1	216.0±53.1	1256.7±356.2	1095.3±420.3
6^{20}-7^{00}	414.5 ± 212.7	241.3 ±124.1	211.3 ± 61.6	96.3±26.5	230.3±101.9	276.8±130.2
4.11.82 (Luteolyse) 6^{00}-17^{40}	5.1 ± 1.2	3.3 ± 0.8	3.5 ± 0.7	2.2 ± 0.5	4.4± 1.8	4.4± 1.2
8.11.81 Tag 3						
Kontrollphase 6^{00}- 10^{00}	1.5 ± 0.3 (0.8 ± 0.1)	0.9 ± 0.2	2.2 ± 0.6 (5.0 ± 1.3)	1.6 ± 0.2	2.0± 0.3	1.4± 0.2
nach PG-Injektion(10^{00})						
10^{05}-10^{15}	3.1 ± 1.1	3.0 ± 1.3	24.7 ± 7.4	11.1 ± 3.1		
10^{20}-11^{00}	5.3 ± 0.3	8.4 ± 1.8	12.8 ± 6.8	12.4 ± 1.1		
11.11.82 Tag 6						
Kontrollphase 8^{00}-12^{00}	4.9 ± 0.9 (7.5 ± 1.6)	3.0 ± 0.9	1.0 ± 0.2 (0.5 ± 0.1)	0.9 ± 0.2	fehlt	fehlt
nach PG-Injektion(12^{00})						
12^{05}-12^{15}	99.1 ± 23.5	51.5 ± 22.1	2.3 ± 0.4	2.7 ± 0.8		
12^{20}-13^{00}	63.4 ± 22.3	44.7 ± 14.8	2.7 ± 0.4	3.6 ± 0.7		

jektion ist ein rascher Anstieg sichtbar, merklich höher in der Vena cava, wobei die Gipfelwerte sofort erreicht werden. Das hier auftretende Ocytocin stammt demnach zum großen Teil aus dem Gelbkörper. Bei " Klausi " hingegen ist es, wie die Progesteronmessungen (Tab. 5) zeigten, durch die Injektion von Prostaglandin am Zyklustag 3 bei vorhandenem Corpus luteum zu dessen Rückbildung gekommen. Am 6. 11. ist daher kein Gelbkörper mehr vorhanden. Einer Kontrollphase (Tab. 5) mit niedrigen Ocytocinspiegeln in beiden Gefäßen folgt daher nach der Injektion nur ein geringfügiger Anstieg, mit höheren Werten in der Vena jugularis. Hierbei handelt es sich wahrscheinlich ähnlich wie bei " Rilli " am Tag 3 um aus der Hypophyse stammendes Ocytocin.

Für Zyklusstadien ohne Gelbkörper existiert also eine niedrige Basissekretion, wobei das hier freigesetzte Ocytocin vermutlich ausschließlich hypophysären Ursprungs ist. Nach Applikation von Prostaglandinanalog ist nur ein leicht erhöhter Anstieg zu verzeichnen, Gipfelwerte werden erst nach 20 - 30 Minuten erreicht. Diese manifestieren sich zuerst in der Vena jugularis als dem Gefäß, welches der Hypophyse am nächsten gelegen ist.
Dagegen wird die Ocytocinfreisetzung während der Lutealphase zum großen Teil vom Gelbkörper bestimmt, abhängig vom jeweiligen Zyklusstand. Nach Injektion von Prostaglandinanalog ist ein rasches und deutlich erhöhtes Ansteigen der Ocytocinsekretion zu sehen. Gipfelwerte werden schon innerhalb der ersten 5 Minuten erreicht. Diese treten zuerst in der dem Ovar näherliegenden Vena cava auf und finden schon mit erheblicher Verdünnung ihre Fortsetzung in der Vena jugularis.
Anschaulich sei das Ebengesagte nochmals am Beispiel der Kalbin " Rilli " dargestellt (Abb. 25).

Aus den Abb. 22 - 24 ist desweiteren zu sehen, daß, wie schon in den vorausgegangenen Versuchen, Ocytocin, sowohl in kürzerfristigen Pulsen, als auch in längerfristigen pulsähnlichen Schüben freigesetzt wird. Für die Auswertung konnten natürlich nur solche aus den Kontrollperioden herangezogen werden. Wegen deren verschiedenen Dauer wurde die Zahl der Pulse auf 12 Stunden hochgerechnet. Hierbei zeigt es sich, daß die Anzahl der Pulse in der

Abb. 25: halbschematische Darstellung der bei der Kalbin " Ri
nach Injektion von PG-Analog freigesetzten Ocytocinm
(aus Abb. 22) an verschiedenen Zyklustagen



Gelbkörperphase am größten ist (7,1 in der Vena cava, 4,7 in der Vena jugularis), während der Luteolyse absinkt (5,3 bzw. 3,3) und am Beginn der Lutealphase in beiden Gefäßen durchschnittlich 3,0 Pulse auftreten. Es fällt auf, daß die Pulsunterschiede zwischen den Gefäßen ein ähnliches Verhalten zeigen wie die entsprechenden Hormonwerte.

Es folgen nun die Ergebnisse bei den übrigen drei Kalbinnen (" Raspel ", " Kulma ", " Reh ", Tabelle 6), die trotz Störungen im Zyklus bzw. falscher Katheterposition das Ebengesagte untermauern:

1. Die Ocytocinfreisetzung ist zyklusabhängig.
2. Prostaglandine sind in der Lage, aus dem Corpus luteum je nach Zyklusstand mehr oder weniger Ocytocin freizusetzen.
3. Der Gelbkörper hat auf die Ocytocinfreisetzung im Rahmen des Zyklusgeschehens maßgeblichen Einfluß.

Tabelle 6: Durchschnittswerte $\bar{x}$ mit Standardabweichung ± SD für Ocytocin in pg/ml, Progesteronwerte in ng/ml in Klammern

	RASPEL		KULMA		REH	
	V. cava	V. jug.	V. cava	V. jug.	V. cava	V. jug.
3.11.82 Zyklustag 13						
Kontrollphase	2.3 ± 0.4	2.8 ± 0.4	2.9 ± 1.9	2.7 ± 0.4	1.9 ± 0.5	1.8 ± 0.2
0^{00}-6^{00}	(14.5 ± 2.9)	(10.0 ± 0.8)	(8.8 ± 1.1)	(9.1 ± 1.2)	(0.2)	(0.2)
nach PG-Injektion						
6^{05}-6^{15}	855.0 ±153.1	356.7 ±173.1	220.7 ±137.4	283.6 ±189.7	4.3 ± 1.0	5.3 ± 1.6
6^{20}-7^{00}	79.3 ± 33.9	107.3 ± 40.1	177.3 ±100.1	211.5 ±112.1	5.6 ± 1.0	7.4 ± 1.2
4.11.82						
Luteolyse						
6^{00}-17^{40}	1.4 ± 0.2	1.7 ± 0.4	2.6 ± 0.4	2.4 ± 0.3	0.9 ± 0.2	1.3 ± 0.5
8.11.82 Zyklustag 3						
Kontrollphase	2.5 ± 0.4	2.3 ± 0.3	1.8 ± 0.3	1.2 ± 0.2	3.2 ± 0.4	1.6 ± 0.2
6^{00}-10^{00}	(0.5 ± 0.1)		(0.3 ± 0)		(0.8 ± 0)	
nach PG-Injektion						
10^{05}-10^{15}	9.1 ± 4.5	18.1 ± 6.4	1.5 ± 0.3	1.9 ± 0.3	2.2 ± 0.1	3.2 ± 0.3
10^{20}-11^{00}	18.7 ± 2.8	33.8 ±12.1	1.6 ± 0.3	6.0 ± 1.3	4.9 ± 2.3	3.9 ± 0.5
11.11.82 Zyklustag 6						
Kontrollphase	2.2 ± 0.2	2.1 ± 0.4	1.1 ± 0.2	2.0 ± 1.3	2.7 ± 0.2	2.5 ± 0.3
8^{00}-12^{00}	(2.2 ± 0.3)		(0.5 ± 0)		(3.5 ± 0.4)	
nach PG-Injektion						
12^{05}-12^{15}	49.8 ± 7.8	56.3 ±28.6	2.8 ± 0.7	4.9 ± 0.6	63.8 ± 10.2	46.8 ±27.7
12^{20}-13^{00}	51.9 ± 12.7	49.1 ±18.1	4.2 ± 0.3	3.9 ± 0.2	34.8 ± 23.6	42.8 ±19.4

4. Diskussion

4.1 Ocytocinfreisetzung in Abhängigkeit vom Zyklus

Über die Bestimmung von Ocytocin im peripheren Blut des Rindes während des Zyklus gab es bisher noch keine Veröffentlichungen. Die Ursache hierfür liegt in den äußerst niedrigen Werten (unter 5 pg/ml), die mit den bisherigen Meßverfahren nicht nachgewiesen werden konnten. Erst mit Hilfe eines verbesserten RIA und des vorgeschalteten Kartuschenextraktionsverfahrens, welches am hiesigen Institut entwickelt wurde (SCHAMS, 1983), ist es möglich geworden, Ocytocinkonzentrationen bis 0.5 pg/ml hinab zu erfassen. Aus den eigenen Untersuchungen geht hervor, daß beim Rind, ähnlich wie beim Schaf, eine zyklusabhängige Ocytocinfreisetzung existiert, allerdings auf deutlich niedrigerem Niveau. Bei den zur Verfügung stehenden Tieren fanden sich die höchsten Werte in der Lutealphase (in der Vena jugularis bis 5 pg/ml), während um den Zeitpunkt des Oestrus nur geringe Ocytocinspiegel meßbar waren (ca. 1 pg/ml). Hierbei gab es mit Beginn der Gelbkörperphase eine ansteigende Tendenz, die bis zum Zyklustag 8 kontinuierlich anhielt. Dem folgte ein Stadium mit hoher Freisetzung in der Gelbkörperphase mit einem anschließenden Abfall, der unabhängig von der Luteolyse schon vorher einsetzte.

Ein vergleichbares Geschehen haben verschiedene Autoren auch für den Schafzyklus beschrieben. SHELDRICK und FLINT (1981) konnten während der Gelbkörperphase relativ hohe Werte messen (15 - 30 pg/ml), wogegen bis zum Ende des Zyklus ein deutlicher Abfall auf 1 - 17 pg/ml eintrat. SCHAMS et al. (1982) dehnten die Untersuchungen auf 2 marrokanische Schafrassen mit geringer und hoher Ovulationsrate aus. 2 Tage vor bzw. nach der Brunst waren die Konzentrationen am unteren Meßbereich des Tests von 3 pg/ml. Anschließend stiegen die Ocytocinwerte an und erreichten an den Zyklustagen 5 - 7 das höchste Niveau, zwischen 30 und 60 pg/ml bei der D' MAN - (hohe Ovulationrate = mehrere Gelbkörper) und 13 - 31 pg/ml bei der TIMHADITE - Rasse (niedrigere Ovulationsrate = nur 1 Gelbkörper). Bis zum 14./ 15. Zyklustag waren die peripheren Ocytocinspiegel auf 7 bzw. 4 - 5

pg/ml abgesunken. Aus beiden Veröffentlichungen geht außerdem hervor, daß ähnlich wie beim Rind auch beim Schaf ansteigende Ocytocinkonzentrationen parallel mit ansteigenden Progesteron werten einhergehen, dagegen der Ocytocinabfall schon vor der Luteolyse einsetzt. WEBB et al. (1981) stellten vergleichen Untersuchungen über das Verhalten von ocytocin, Prostaglandin LH und Progesteron beim Schaf an. In den aus der Vena jugular entnommenen Proben fanden sie 5 Tage vor dem Oestrus ca. 24 p Ocytocin pro ml Blutplasma. Am Tag O waren nur noch 18 pg meß bar, wogegen am Zyklustag 4 bereits wieder ein Anstieg mit We um 50 pg stattgefunden hatte, der parallel dem Progesteron fo Während der Luteolyse standen sinkende Ocytocinspiegel wachse $PGF_{2\alpha}$-Konzentrationen gegenüber.

Dies wirft die Frage auf, inwieweit Ocytocin, dem von verschi Autoren (siehe Literaturteil) eine luteolytische Eigenschaf erkannt wird, tatsächlich an der Rückbildung des Gelbkörpers ligt ist. Unterstützt wird diese Theorie durch die Fähigkeit Ocytocins, einen vorzeitigen Beginn der Luteolyse bzw. die da verbundene Zyklusverkürzung zu bewirken (siehe Kapitel 1.2.1 den $PGF_{2\alpha}$-Spiegel in der utero-ovar-Vene zu erhöhen (SHARMA FITZPATRICK 1974, MITSCHELL et al. 1975). Weitere Indizien h sind die hohe Zahl von Ocytocinrezeptoren im Endometrium dan wenn $PGF_{2\alpha}$-Spiegel ansteigen (ROBERTS et al. 1976), die Ve längerung der Lutealphase bei Immunisierung gegen Ocytocin (SHELDRICK et a. 1980, SCHAMS et al. 1983) und das Ansteige der Neurophysin-, parallel mit den $PGF_{2\alpha}$-Konzentrationen (FAIRCLOUGH et al. 1980). Die eigenen Untersuchungen am Rin oben genannte Veröffentlichungen beim Schaf zeigen jedoch, da die Ocytocinspiegel bereits eine abfallende Tendenz aufweisen wenn die $PGF_{2\alpha}$-Synthese erst im Ansteigen begriffen ist.

Andererseits ist es natürlich denkbar, daß Ocytocin zu dem Ze punkt, an dem die höchsten Konzentrationen gemessen werden, a der Zyklusmitte, bereits stimulierend auf den Vorgang der Pro staglandinsynthese einwirkt, indem es z. B. die Bildung der monsynthetisierenden Zellen beeinflußt. Es ist aber auch mög daß es während der Luteolyse Perioden mit hoher Freisetzung

die wegen der geringen Anzahl der Blutentnahmetage, wie sie für vorliegende Versuche ausgewählt wurden, nur nicht getroffen wurden. Bei der Kalbin " RITSCHI " konnte ein solcher erhöhter Ocytocinspiegel während der Luteolyse nachgewiesen werden.
Die Ocytocinfreisetzung erfolgt beim Rind nicht kontinuierlich gleichmäßig, sondern in längerfristigen Schüben und kürzeren Pulsen, wobei das Niveau der Basalwerte mehr oder weniger größeren Schwankungen unterworfen ist. Zu einem ähnlichen Ergebnis bei Schafen kommen MITSCHELL et al. (1982), die in fünfminütigen Intervallen bzw. kurzfristig auch minütlich Blutproben aus der A. carotis communis entnahmen. Sowohl in der Follikel- als auch in der beginnenden Gelbkörperphase besaß die Ocytocinfreisetzung pulsatilen Charakter mit Durchschnittswerten von 38 bzw. 60 pg/ml Blutplasma. Dasselbe Geschehen war auch bei tragenden Tieren zu sehen. Bei den eigenen Untersuchungen muß auf Grund der niedrigen Entnahmefrequenz die tatsächliche Anzahl der Pulse höher eingestuft werden. Ebenso ist das aus dem Ovar stammende Ocytocin in der V. jugularis schon einer starken Verdünnung ausgesetzt, so daß auch von dieser Seite bereits mit einer geringeren Pulszahl bzw. Pulsamplitude in der V. jugularis gerechnet werden muß. Diese Tatsache hat seine Bestätigung in den Versuchen gefunden, bei denen aus beiden Gefäßen Vergleichsproben entnommen wurden. Bei den neben den Pulsen auftretenden längerfristigen Schüben dürfte es sich wahrscheinlich um eine Ansammlung von mehreren Pulsen handeln, deren Amplitudenanfang bzw. - ende wegen der geringen Entnahmefrequenz nur nicht erfaßt wurden.

4.2 Ovarielles Ocytocin

Durch vergleichende Untersuchungen in der Vena cava und Vena jugularis konnte der Einfluß des Ovars auf die Ocytocinfreisetzung gezeigt werden. Der maßgebliche Faktor scheint das Corpus luteum zu sein. Während bei ovarektomierten Schafen die Ocytocinspiegel sich auf konstant niedrige Werte einstellten (SCHAMS et al. 1982), blieb bei intakten Tieren im Verlaufe des Zyklus, der synchrone Anstieg und Abfall von Ocytocin und Progesteron erhalten (WEBB et al. 1981, SHELDRICK et al. 1981, SCHAMS et al.

1982). Auch die Tatsache, daß bei den eigenen Untersuchunge die höchsten Konzentrationen von Ocytocin in der Zyklusmitte dagegen wesentlich niedrigere während der übrigen Phasen des Zyklus gefunden wurden, ist ein deutliches Indiz für eine Be ligung des Gelbkörpers. Hierin stimmen die Ergebnisse mit de von FLINT und SHELDRICK (1982) überein, die ebenfalls bei Schafen nach Applikation von Cloprostenol, einem Prostaglan analog, ein deutliches Ansteigen von Ocytocin nur in der Ver ovarica, dagegen in der Arteria uterina und Vena jugularis lich eine geringfügige Erhöhung sahen. Im Unterschied zu ei Ergebnissen traten aber Maximalwerte erst 10 - 20 Minuten p injetionem auf, wogegen sich beim Rind schon in den ersten nach Cloprostenolapplikation die höchsten Ocytocinkonzentra einstellten. Während beim Schaf nach Ausgangswerten von 100 in der Vena ovarica eine Steigerung auf ca. 600 pg/ml erfol konnten beim Rind in der Vena cava caudalis an der Einmündu stelle der Vena ovarica nach Ausgangswerten von 9 pg/ml dur schnittlich 2030 pg/ml gemessen werden.

An Hand der eigenen Versuche konnte desweiteren gezeigt wer daß Prostaglandine imstande sind, Ocytocin wahrscheinlich i gleichbar wesentlich geringerem Maße auch aus der Hypophyse zusetzen. In den Zyklusphasen ohne Gelbkörper war nach der jektion nämlich ebenfalls eine ansteigende Tendenz sichtbar wobei die höheren Werte nun in der Vena jugularis auftraten Gipfel aber erst viel später erreicht wurden. Der Einfluß v Prostaglandinen auf die hypophysäre Ocytocinfreisetzung kan endgültig erst dann beantwortet werden, wenn ähnliche Versu noch mit ovarektomierten Tieren durchgeführt werden.

Die unterschiedlichen Hormonkonzentrationen in der Vena cav und Vena jugularis haben die Beteiligung des Ovars an der O tocinfreisetzung in deutlicher Weise bestätigt. Damit ist a dings noch nicht die Frage geklärt, ob die Synthese von Ocy ebenfalls im Ovar erfolgt, oder ob das Hormon in diesem Org angereichert wird. WATHES und SWANN (1982) untersuchten G körper auf ihren Ocytocingehalt und stellten bei nichttrage Schafen etwa 2,6 µg/Ovar fest. LEDERIS (1961) schätzt die tocinmenge im Hypophysenhinterlappen und Hypothalamus zusam auf 18,2 µg, was einen Anteil von 15 % für das Corpus lute

deuten würde. Auch SCHAMS et al. (1983 b) entdeckten erhebliche Ocytocinkonzentrationen im Gelbkörper, zusätzlich konnte auch Ocytocin in der Follikelflüssigkeit gefunden werden. Falls die Ocytocinsynthese im Ovar nach einem ähnlichen Schema wie im Hypothalamus erfolgt, müßten auch im Eierstock Neurophysin bzw. neurosekretorische Zellen zu finden sein. WATHES und SWANN (1982) konnten im Ovar zwar kein Neurophysin direkt nachweisen, sie fanden aber Gebilde, die dieselben charakteristischen Eigenschaften basaßen wie bovines Neurophysin I. Sie weisen in dem Zusammenhang auf die Tatsache hin, daß das Corpus luteum Sekretgranula enthält, deren Freisetzung in der Zyklusmitte ein Maximum erreicht und bringen diese Sekretkörnchen in Verbindung mit dem im Ovar vorhandenen Ocytocin. FAIRCLOUGH et al. (1980) konnten während der Luteolyse in der Ovarvene erhöhte Neurophysinkonzentrationen feststellen. Auch die Blutproben aus vorliegenden eigenen Versuchen wurden z. T. zur Aufklärung dieses Geschehens auf Neurophysin I untersucht, wobei nach der Prostaglandinapplikation in der Vena cava höhere Werte auftraten (SCHAMS, unveröffentlicht) Um hierin Klarheit zu schaffen, müßte im Ovar bzw. Gelbkörper histologisch der Nachweis für das Vorhandensein von neurosekretorischen Zellen erbracht werden.
Die Untersuchungen haben jedenfalls gezeigt, daß Ocytocin zyklusbezogen freigesetzt wird. Die bisherigen Ergebnisse besonders beim Schaf deuten darauf hin, daß Ocytocin eine Rolle bei der Luteolyse zu haben scheint. Die Wechselbeziehungen besonders zwischen Ocytocin und Prostaglandin $F_{2\alpha}$ bedürfen aber noch weiterer intensiver Untersuchungen.

5. Zusammenfassung

Um die Rolle des Hormons Ocytocin im Rahmen des Zyklusgeschehens beim Rind zu untersuchen, wurden Versuche mit Kalbinnen und nichtlaktierenden Kühen durchgeführt. Die Messung des Ocytocingehalts in den Blutproben, welche in 10- bzw. 20-minütigem Abstand über mehrere Stunden aus der Vena jugularis allein, oder zusätzlich auch aus der Vena cava caudalis entnommen wurden, erfolgte mit dem Radioimmuntest. Die Nachweisgrenze konnte mit Hilfe der dem

RIA vorgeschalteten Kartuschenextraktion auf 0,25 pg/ml Plasm
gesenkt werden.
Nach einer infrequeten Entnahme während eines 21-tägigen Zykl
wurden im Anschluß daran bei 7 Kalbinnen an 4 verschiedenen Z
tagen die peripheren Ocytocinblutspiegel bestimmt. Die Bluten
nahmen erfolgten hierbei in 10-minütigem Abstand jeweils über
einen Zeitraum von 12 Stunden. Die gemessenen Werte waren in
der Gelbkörperphase (Zyklustage 7 bzw. 8 und 12 bzw. 13) hö
(3,8 $\pm$ 0,5 pg/ml bzw. 2,9 $\pm$ 0,6 pg/ml) als am Anfang (Zykl
tage 2 bzw. 3: 1,6 $\pm$ 0,5 pg/ml) oder am Ende des Zyklus (Zy
tage 18 bzw. 19: 1,8 $\pm$ 0,4 pg/ml). Ein synchrones Verhalten
Ocytocin und Progesteron konnte nur in der ersten Hälfte des
Zyklus gesehen werden.
Auf die Frage des ovariellen Ocytocins eingehend, wurden in
weiteren Versuchen zusätzlich auch Vergleichsproben aus der
Vena cava entnommen. Dabei war eine deutliche Abhängigkeit zw
Gelbkörperstadium und der gemessenen Ocytocinkonzentrationen
sehen. Während der Lutealphase konnte in den Vena cava Probe
doppelt so viel Ocytocin gemessen werden wie in denen aus de
Vena jugularis. Dagegen lagen die Werte in den Zyklusstadien
ohne Gelbkörper in beiden Gefäßen auf gleichem Niveau.
Zur weiteren Klärung wurde der Einfluß von Prostaglandin-$F_{2\alpha}$
Analog auf die Ocytocinfreisetzung in Abhängigkeit vom Zyklus
untersucht. Während in der Phase der Gelbkörperhochblüte nac
Injektion von 500 µg Cloprostenol in der Vena cava Werte bis
über 3000 pg/ml auftraten, konnten im Vergleich dazu am Zykl
tag 3 nur geringe, am Zyklustag 6 dagegen bereits wieder höh
Ocytocinkonzentrationen gemessen werden. Unterschiede zwisch
beiden Gefäßen waren zugunsten der Vena cava nur am Zyklusta
6 und 13 deutlich vorhanden.
Die frequenten Blutentnahmen machten es möglich, zusätzlich
das Freisetzungsverhalten von Ocytocin zu untersuchen. Hierb
zeigte es sich, daß die Ocytocinausschüttung in Pulsen erfol
und daß das Niveau der Basalwerte Schwankungen unterworfen i

Summary:

CYCLE-DEPENDENT OCYTOCIN RELEASE WITH SPECIAL REGARD TO OVARIAN SECRETION

To investigate the role of ocytocin during the oestrus cycle in cattle, experiments were carried out with heifers and non-lactating cows. The ocytocin content of the blood samples was determined by radioimmunassay. Blood samples were collected at 10 or 20 min intervals for several hours either only from the jugular vein or additional from the cava vein. The sensitivity limit of the assay was improved by a specific extraction method via cartridges to 0,25 pg/ml plasma.

After an infrequent daily collection of blood samples from the jugular vein during an whole oestrus cycle, the ocytocin content of peripheral blood was determined at 4 stages of the cycle. Blood samples were collected every 10 minutes during 12 hours on day 2 or 3, 7 or 8, 12 or 13 and 18 or 19. Ocytocin concentrations were more high in the midlutealphase (day 7 or 8: 3,8 $\pm$ 0,5 pg/ml; day 12 or 13: 2,9 $\pm$ 0,6 pg/ml), as at the beginning (day 2 or 3: 1,6 $\pm$ 0,5 pg/ml), or at the end (day 18 or 19: 1,8 $\pm$ 0,5 pg/ml) of the cycle. A parallel increase of ocytocin and progesterone was seen only in the first half of the cycle.
In further experiments, to investigate the question, whether ocytocin comes from the ovary, blood samples were taken not only from the jugular vein but also from the cava vein. There was a marked dependence between stage of the corpus luteum and ocytocin concentrations. During the luteal phase ocytocin content was twice as high in samples taken from the cava vein than in those taken from the jugular vein. On the other side in cycle stages without corpus luteum hormone concentrations were on the same level in both vessels.
Futhermore it was investigated the influence of prostaglandin on the ocytocin release in relation to the oestrus cycle. During the midlutealphase the injection of 500 µg Cloprostenol led to an increase to more than 3000 pg/ml plasma in the cava vein, whereas the rise on day 3 and day 6 was marked lower, but higher

on day 6 than on day 3.Differences between both vessels exist only on day 6 and day 13.

The frequent blood sample collection made it furthermore possible, to investigate the mode of ocytocin release. There was shown, that ocytocin ist relaesed in pulses and that the base levels are fluctuating.

6. Literaturverzeichnis

ACHER, R. (1974)
Chemistry of the neurohypophysial hormones: an example of molecular evolution
In: Handbook of Physiology, section 7: Endocrinology, Volume 4 The Pituitary Gland an its neuroendocrine control, Part 1 pp. 118 - 130, American Physiological Society 1974.

ADAMSON, K., ENGEL, S.L. und VAN DYKE, H.B. (1958)
Stability of neurohypophyseal hormones
Endocrinology 63 , 679 - 687

ANDERSON, L.L., BOWERMAN, A.M., und MELAMPY, R.M. (1965)
Effect of oxytocin on ovarian function in cycling hysterectomized heifers
J. Anim. Sci. 24, 964 - 968

ARMSTRONG, D.T. und HANSEL, W. (1959)
Alteration of the bovine estrous cycle with oxytocin.
J. Diary Sci. 42, 533 - 542

AROSKAR, J.P., CHAN, W.Y, STOUFFER, J.E., SCHNEIDER, C.H. MURTI, V.V.S. und DU VIGNEAUD, V. (1964)
Renal excretion and tissue distribution of radioactivity after administration of tritium-labelled oxytocin to rats.
Endocrinology 74, 226 - 232

AULETTA, F.J., CURRIE, G.N. und BLACK, D.L. (1972)
Effect of oxytocin and adrenergic drugs on bovine reproduction
Acta endocrin. 69, 241 - 248

AULSEBROOK, L.H. und HOLLAND, R.C. (1969 a)
Central regulation of oxytocin release with and without vasopressin release
Am. J. Physiol. 216, 830 - 842

BARCIKOWSKY, B. CARLSON, J.C., WILSON, L. und MCCRACKEN, J.A
(1974)
The effect of endogenous and exogenous estradiol-17ß on th
release of prostaglandin $F_{2\alpha}$ from the ovine uterus
Endocrinology 95, 1340 - 1349

BARGMANN, W. (1957)
Relationship between neurohypophyseal structure and functi
In: The Neurohypophysis, Ed. H. Heller, pp. 11 - 22
Butterworths Scientific Publ., London, 1957

BARGMANN, W. (1958)
Elektonenmikroskopische Untersuchungen an der Neurohypophy
In: 2. Internationales Symposium über Neurosekretion, Lund
1957, pp 4 - 12, Springer Verlag, Berlin 1958

BAUMANN, G. (1980)
Einfluß von Paarungsverhalten und Stimulation der Genitalo
gane auf die Freisetzung von Ocytocin beim Rind.
Med. Vet. Dissertation, München

BELL, W.B. (1909)
The pituitary body and the therapeutic value of the infund
extract in shock, uterine atony and intestinal paresis.
Brit. Med. J. 1, 1609 - 1613

BINDLER, E., LABELLA, F., und SANWAL, M. (1967)
Isolated nerve endings from posterior pituitary.
J. Cell Biol. 34, 185 - 205

BISSET, G.W., HILTON,S.M. und POISNER, A.M. (1967)
Hypothalamic pathways for independant release of vasopres
and oxytocin
Proc. Roy. Soc. Biol. Sci., B, 166, 422 - 442

BLACK, D.L. und DUBY, R.T. (1965)
Effect of oxytocin, epinephrin and atropin on the estrus
of the cow.
J. Reprod. Fertil. 9, 3 - 8

BOURNE, A. und BURN, J.H. (1927)
The dosage and action of pituitary extract and of ergot alkaloids on the uterus in labour, with a note on the action of adrenaline.
J. Obstet. Gynaecol., Brit. Empire 34, 244 - 272

BUDDECKE, E. (1977)
Grundriß der Biochemie, 5. Auflage
Berlin, New York: de Gruyter

CALDWELL, B.V., TILLSON, S.A., BROCK, W.A. und SPEROFF, L. (1972)
The effects of exogenous progesterone and estradiol on prostaglandin F levels in ovarectomized ewes.
Prostaglandins, 1, 217 - 228

CAMEROUN, N. und FOSGATE, W. (1964)
The influence of oxytocin upon the reproductive tract of the lactating bovine.
J. Dairy Sci. 47, 79 - 81

CARLSON, J. und BLACK, D.L. (1969)
Oxytocin - produced changes in the bovine ovary before and after unilateral ovariectomy.
J. Reprod. Fert. 20, 39 - 43

CHAN, W.Y. (1965
Mechanism of epinephrin inhibition of the milk ejection response to oxytocin.
J. Pharmacol. Exp. Therap. 147, 48 - 53

CHAN, W.Y. (1977)
Relationship between the uterotonic action of oxytocin and prostaglandins: oxytocin action and release of PG- activity in isolatet nonpregnant and pregnant rat uteri.
Biolog. Reprod. 17, 541 - 548

CHAN, W.Y., NESTOR, J.J.Jr., FERGER, M.F. und DU VIGNEAUD, V
(1974)
Inhibition of oxytocic responses of oxytocin in pregnant r
by (1-L-Penicillamine) oxytocin and (1-ß-mercapto-ß, ß-
diethyl-propionic acid) oxytocin
Prod. Soc. Exp. Biol. Med. 146, 364 - 366

CHARD, T. KITTAU, M.J. und LANDON, J. (1970 a)
The development of a radioimmunassay for oxytocin: radioio
nation, antibody production and seperation techniques.
J. Endocrin. 46, 269 - 278

CHARD, T. FORSLING, M.L., JAMES, M.A.R., KITTAU, M.J. und LA
J. (1970 b)
The development of a radioimmunassay for oxytocin: sensiti
of the assay in aqueous buffer solution, specifity and the
dissociation of immunological and biological activity.
J. Endocrin. 46, 533 - 542

CHARD, T., BOYD, N.R.H., FORSLING, M.L., MCNEILLY,A.S. und
LANDON, J. (1970 c)
The development of a radioimmunassay for oxytocin: The ex
tion of oxytocin from plasma and its measurement during p
rition in human and goat blood.
J. Endocrin. 48, 223 - 234

CLEVERLY, J.D. und FOLLEY, S.J. (1970)
The blood levels of oxytocin during machine milking in co
with some observations on its half life in the circulatio
J. Endocrin. 46, 347 - 361

COBO, E. (1973)
Effect of different doses of ethanol on the milkejecting
reflex in lactating women.
Am. J. Obstet. Gyn. 115, 817 - 821

COOKE, R.G. und HOMEIDA, A.M. (1982)
Concentrations of 13, 14- dihydro- 15- keto - $PGF_{2\alpha}$ and progesterone in plasma during an estrus, induced by oxytocin, in gilts.
Theriogenology 18, No. 4, 453 - 460

COOKE, R.G. und KNIFTON, A.(1981)
Ocytocin- induced estrus in gilts.
Theriogenology 16, No. 1, 95 - 97

CRANKSHAW, D.J., BRANDO, L.A., MATLIB, L.A. und DANIEL, E.E.(1978
Localisation of the oxytocin receptor in the plasma membrane of rat myometrium.
Eur. J. Biochem. 86, 481 - 486

CROSS, B.A. (1955)
The posterior pituitary gland in relation to reproduction and lactation.
Brit. Med. Bull. 11, 151 - 155

CROWLEY, W.R., O'DONOHUE, T.L., GEORGE, J.M. und JAKOBOWITZ, D.M. (1978)
Changes in pituitary oxytocin and vasopressin during the estrus cycle and after ovarian hormones: evidence for mediation by norepinephrin.
Life Sciences 23, 2579 - 2586

DALE, H.H. (1906)
On some physiological actions of ergot.
J. Physiol. London 34,165 - 206

DALE, H.H. (1909)
The action of extracts of the pituitary body.
Biochem. J. 4, 427 - 447

DALE, H.H. (1957)
Evidence concerning the endocrine function of the neurohypophysis and its nervous control.
In: The Neurohypophysis, editet by H. Heller, London: Butterworths pp 1 - 9.

DOBROWOLSKY, W. (1973)
The effect of oxytocin on the duration of ovine estrus cyc
in breeding and anestrus season.
Polskie Archiwum Weterynaryjne 16, 4, 649 - 654

DÖCKE, F. (1958)
Uteruskontraktionen beim Rind
Zuchthygiene 2, 266 - 280

DÖCKE, F. (1962)
Untersuchungen zur Uteruskontraktilität beim Rind.
Arch. exp. Vet. Med. 16, 1205 - 1307

DONALDSON, L.E. (1969)
Effect of continued daily injections of oxytocin on oestru
cycle length and reproductive tract morphology in the cow
J. Reprod. Fertil. 18, 259 - 263

DONALDSON, L. E., BASSET, J.M. und THORBURN, G.D. (1970)
Peripheral plasma progesterone concentration of cows duri
puberty, estrus cycles, pregnancy and lactation, and the
effects of undernutrition or exogenous oxytocin on proges
concentration.
J. Endocrin. 48, 599 - 614

DONALDSON, L.E. und TAKKEN, A. (1968)
The effect of exogenous oxytocin on corpus luteum functio
in the cow.
J. Reprod.Fert. 17, 373 - 383

DONALDSON, L.E. HANSEL, W. und VAN VLECK, L.D. (1965)
Luteotropic properties of luteinizing hormone and nature
oxytocin induced luteal inhibition in cattle.
J. Di. Sci. 48, 331 - 337

DOUGLAS, W.W. (1963)
A possible mechanism of neurosecretion - release of vasop
by depolarisation and its dependence on calcium.
Nature 197, 81 - 82

DREIFUSS, J.J., GRAU, J.D. und NORDMANN, J.J. (1973)
Effects on the insolatet neurohypophysis of agents which affect the membrane permeability to calcium.
J. Physiol., London 231, 96 - 98

DU VIGNEAUD, V., RESSLER, C., SWAN, J.M. ROBERTS, W. und KATSOYANNIS, P.G. (1954)
The synthesis of oxytocin.
J. Amer, chem. Soc. 76, 3115 - 3121

DU VIGNEAUD, V., RESSLER, C. und TRIPETT, S. (1953)
The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin.
J. Biol. Chem. 205, 949 - 957

ELLENDORF, F. FORSLING, M.L. PARVIZI, N. , SMIDT, D., TAVERNE, M. und WILLIAMS, H. (1978)
Prostaglandin F_{2a} administration and oxytocin release in the pig and miniatur pig.
Brit. J. Pharmacol. 62, 412

ELLENDORF, F. FORSLING, M., PARVIZI, N., WILLIAMS, H. TAVERNE, N. und SMIDT, D. (1979)
Plasma oxytocin and vasopressin concentrations in response to prostaglandin injection into the pig.
J. Reprod. Fert. 56, 573 - 577

FAIRCLOUGH, R.J., MOORE, L.G., MCGOWAN, L.T., PETERSON, A.J., SMITH, J.F. TERVIT, H.R. und WATKINS, W.B. (1980)
Temporal relationship between plasma concentrations of 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin F and Neurophysin I/II around luteolysis in sheep
Prostaglandins 20, 199 -,208

FALCONER, J. MITSCHELL, M.D., MOUNTFORD, R. und ROBINSON, J.S. (1980)
Plasma oxytocin concentrations during the menstrual cycle of the rhesus monkey " Macaca maculata ".
J. Reprod. Fert. 59, 69 - 72

FABIAN, M. (1970)
The Metabolism of Neurohypophyseal Hormones in Mammals.
Ph. D. thesis, London: Univ. of London, Charing Cros Hosp
Med. School

FABIAN, M. FORSLING, M.L. JONES, J.J. und LEE, J. (1969)
The release, clearance and plasma protein binding of oxyt
in the anaesthetized rat.
J. Endocrin. 43, 175 - 189

FEKETE, K. (1930)
Beiträge zur Physiologie der Gravidität.
Endokrinologie 7, 364 - 369

FERGUSON, J.K.W. (1941)
A study of the motility of the intact uterus at term.
Surg. Gynec. Obstet. 73, 359 - 366

FITZPATRICK, R.J. (1961)
Blood concentration of oxytocin in labour.
J. Endocrin. 22, XIX

FITZPATRICK, R.J. und WALMSLEY, C.F. (1965)
The release of oxytocin during parturation.
In: Advances in oxytocin research, Ed. J.J.M. Pinkerton,
pp 51 - 73, Pergamon Press, Oxford

FLINT, A.P.F., FORSLING, M.L., MITSCHELL, M.D. und TURNBULL
A.C. (1975)
Temporal relationship between changes in oxytocin and pr
glandin F levels in response to vaginal distension in th
nant and puerperal ewe.
J. Reprod. Fert. 43, 551 - 554

FLINT, A.P.F. und SHELDRICK, E.L. (1982)
Ovarian secretion of oxytocin is stimulated by prostagla
Nature 297, 587 - 588

FOGES, A. und HOFSTÄTTER, R. (1910)
Über Pituitrinwirkung bei post-partum Blutungen
Zentr. Gynaekol. 34, 1500 - 1504

FOLLET, B.K. und BENTLEY, P.J. (1964)
The bioassay of oxytocin: increased sensitivity of the rat uterus in response to serial injections of stilboestrol.
J. Endocrin. 29, 277 - 282

FOLLEY, S.J. und KNAGGS, G.S. (1965)
Levels of oxytocin in the jugular vein blood of goats during parturition.
J. Endocrin. 33, 301 - 315

FORSLING, M.L., TAVERNE, M.A.M., PARVIZI, N. ELSAESSER, F. SMIDT, D. und ELLENDORF, F. (1979)
Plasma oxytocin and background steroid levels during late pregnancy parturition and lactation in the miniature pig.
J. Endocrin. 82, 61 - 69

FRANDSEN, P. und JENSEN, S.E. (1971)
Excretion of oxytocin and vasopressin in humane urine.
Acta Endocrin. 66, 540 - 546

FRANKL-HOCHWART, L. von und FRÖHLICH, A. (1909)
Zur Kenntnis der Wirkung des Hypophysins auf das sympathische und autonome Nervensystem.
Wie. Klin, Wochschr. 22, 982 - 983

FUCHS, A.-R. und WAGNER, G. (1963)
Effect of alcohol on release of oxytocin.
Nature 198, 92 - 94

GADDUM, J.H. (1953)
Bioassay and mathematics.
Pharmacol. Rev. 5, 87

GAVIN, W. (1913)
On the effects of administration of extracts of pituitary
and corpus luteum to milk cows.
Quart. J. Exptl. Physiol. 6, 13 - 16

GEORGE, J.M., STAPLES, S., und MARKS, B.M. (1976)
Oxytocin content of microdissected areas of rat hypothalam
Endocrinology 98, 1430 - 1433

GILLESPIE, A. BRUMMER, I. und CHARD, T. (1972)
Oxytocin release by infused prostaglandin.
Br. Med. J. i, 543 - 544

GILLILAND, P.E. und PROUT, T.E. (1965)
Immunologic studies of octapeptides
II. Production and detection of antibodies to oxytocin.
Metabolism 14, 918 - 923

GINSBURG, M. und SMITH, M.W. (1959)
The fate of oxytocin in male and female rats.
Brit. J. Pharmacol. 14, 327 - 333

GINTHER, O. J., WOODY, C.O., MAHAJAN, S., JANAKIRAMAN, K. ur
CASIDA, L.E. (1967)
Effect of oxytocin administration on the oestrus cycle of
laterally hysterectomized heifers.
J. Reprod. Fert. 14, 225 - 229

GONZÀLES-PANIZZA, V.H., SICA-BLANCO, Y. und MÉNDEZ-BAUER, C
(1961)
The fate of injected oxytocin in the pregnant woman near
In: Oxytocin, edited by R. Caldeyro-Barcia und H. Heller.
Oxford: Pergamon Press, pp 347 - 357

GOREWIT, R.C. (1979)
Method für determining oxytocin concentrations in unextra
sera;characterization in lactating cattle.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 160, 80 - 87

HANSEL, W. (1959)
Further studies on the regulation of the bovine estrus cycle by oxytocin injections.
J. Diary Sci. 42, 940 - 941

HANSEL, W. und DONALDSON, L.E. (1964)
The mechanism of oxytocin inhibition of luteal function in the bovine.
5. Congr. intern. reprod. anim., Trient, Vol. 3, 343 - 346

HANSEL, W. und WAGNER, W.C. (1960)
Luteal inhibition in the bovine as a result of oxytocin injections, uterine dilatation and intrauterine infusions of seminal and preputial fluid.
J. Diary Sci. 43, 796 - 805

HARMS, P.G. und MALVEN, P.V. (1969)
Modification of bovine luteal function by exogenous oxytocin and progesterone.
J. Anim. Sci. 29, 25 - 29

HATJIMINAOGLOU, I., ALIFAKOTIS, T. und ZERVAS, N. (1979)
The effect of exogenous oxytocin on estrus cycle length and corpus luteum lysis in ewes.
Ann. Biol. Anim. Biochem. Biophys. 19, 355 - 363 .

HELLER, H. (1957)
The state and concentrations of the neurohypophysial hormones in the blood.
Ciba Found. Colloq. Endocrinol. 11, 3 - 14

HOFBAUER, J. (1911)
Hypophysenextrakt als Wehenmittel.
Zentr. Gynaekol. 35, 137 - 141

HOFFMANN, B. KYREIN, H.J. und ENDER, M.L. (1973)
An efficient procedure for the determination of progesterone by radioimmunassay applied to bovine peripheral plasma.
Hormone Research 4, 302 - 310

HOLLENBERG, M.D. und HOPE, D.P. (1968)
The isolation of the native hormone-binding proteins from bovine pituitary posterior lobes.
Biochem. J. 106, 557 - 564

HOLTON, P. (1948)
A modification of the method of Dale and Laidlaw for stand disation of posterior pituitary extract.
Brit. J. Pharmacol. Chemother. 3, 328 - 333

HOPPE, R., KARCZEWSKI, W. und JEDRUCH, J. (1969)
The effect of oxytocin on the oestrus cycle and fertility in heifers and cows.
Medyc. Weter. 25, 165 - 167

IMBERT, M.,JARD, S. und MOREL, F. (1970)
Évolution dans le temps de la concentration plasmatique et l'excrétion ránale de radioactivité aprés injection intrav d'oxytocine tritiée chez le Rat.
J. Physiol., Paris 58, Suppl. 1, 167 - 168

KATO und TORIGOE, T. (1974)
Radioimmunassay for oxytocin
Endocrin. Japon. 21, 81 - 87

KLEINHAUS, A.L. und KAO, C.Y. (1969)
Electrophysiological actions of oxytocin on the rabbit myo trium.
J. Gen. Physiol. 53, 758

KMENT, A. (1976)
Endokrinium
In: Lehrbuch der Veterinärphysiologie, Hrsg. A. Scheunert A. Trautmann, pp 33 - 90; Verlag Paul Parey Berlin/Ha

KNAGGS, G.S. (1963)
Blood oxytocin levels in the cow during milking and in th turient goat.
J. Endocr. 26, XXIV - XXV

KRUSE-JARRES, J.D. (1979)
Klinische Chemie, Bd. II: Spezielle klinisch-chemische Analytik.
Gustav Fischer Verlag Stuttgart/New York

KUMARESAN, P. ANANDARANGAM, B. und VASICKA, A. (1972)
Studies of human oxytocin by radioimmunassay.
IV. Int. Congr. Endocr., Washington D.C. 1972, Excerpte Medica
Intern. Congr. Series No. 256, Abstract No. 516

LABELLA, F.S. (1968)
Storage and secretion of neurohypophysial hormones.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 46, 335 - 345

LAUSON, H.D. (1974)
Metabolism of the neurohypophysial hormones.
In: Handbook of Pysiologie, section 7: Endocrinologie, Volume 4,
The Pituitary Gland and its neuroendocrine control, Part 1
pp. 287 - 383, American Physiological Society 1974

LEGROS, J.J. (1978)
The radioimmunassay of neurophysins as a tool for posterior
pituitary investigation.
Biochem. Pharm. 27, 1009 - 1018

LHABETSWAR, A.P., COLLINS, W.E. TYLER, W.J. und CASIDA, L.E.
(1964)
Effect of progesterone and oxytocin on the pituitary-ovarian
relationship in heifers.
J. Reprod. Fert. 8, 77 - 83

LINZELL, J.L. (1955)
Some observations on the contractile tissue of the mammary
gland.
J. Physiol., London 130, 257 - 267

MARES, S. E. und CASIDA, L.E. (1962)
Effect of exegenous oxytocin on the progesterone content of the
bovine corpus luteum.
Endocrinology 72, 78 - 82

McCRACKEN, J.A. (1980)
Hormone Receptor control of prostaglandin $F_{2\alpha}$ secretion by the ovine uterus.
Adv. in Prostagl. and Thrombox. Res., Vol. 8, edited by B. Samuelsson, P.W. Ramwell and R. Paoletti; Raven Press, New 1329 - 1344

McNEILLY, A.S. MARTIN, M.J., CHARD, T. und HART, I.C. (1972
Simultaneous release of oxytocin and neurophysin during pa turition in the goat.
J. Endocrin. 52, 213 - 214

MENDEZ-BAUER, C., CABOT, H.M. und CALDEYRO-BARCIA, R. (1960
A new test for the biological activity of oxytocin.
Science N.Y. 132, 299

MICHEL, G. (1972)
Kompendium der Embryologie der Haustiere
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1972

MILNE, J.A. (1963)
Effect of oxytocin on the oestrus cycle of the ewe.
Austral. Vet. J. 39, 51 - 52

MILVAE, R.A. und HANSEL, W. (1980)
Concurrent uterine venous and ovarian arterial prostaglan concentrations in heifers treated with oxytocin.
J. Reprod. Fert. 60, 7 - 15

MITSCHELL, M.D., FLINT, A.P.F. und TURNBULL, A.C. (1975 a
Stimulation by oxytocin of prostaglandin F levels in uter venous effluent in pregnant and puerperal sheep.
Prostaglandins 9, 47 - 56

MITSCHELL, M.D., FLINT, A.P.F. und TURNBULL, A.C. (1975 b
Effect of oxytocin on plasma prostaglandin F levels in th pregnant and post-partum ewe.
Proceed. of the Soc. for Endocr. 16

MITSCHELL, M.D., KRAEMER, D.L., BRENNECKE, S.P. und WEBB, R. (1982)
Pulsatile release of oxytocin during the estrus cycle, pregnancy and parturition in sheep.
Biol. Reprod. 27, 1169 - 1173

MOORE, L.G. und WATKINS, W.B. (1979)
Purification and radioimmunassay of sheep neurophysins.
Proc. NZ Endocr. Soc. Abst. 3

MOORE, R.D. und ZARROW, M.X. (1965)
Contraction of the rabbit mammary strip in vitro in response to oxytocin.
Acta Endocr. 48, 186 - 198

NEELY, D.P. STABENFELDT, G.H. und SAUTER, C.L. (1979)
The effect of exogenous oxytocin on luteal function in mares.
J. Reprod. Fert. 55, 303 - 308

NEWCOMB, R., BOOTH, W.D. und ROWSON, L.E. (1977)
The effect of oxytocin treatment on the levels of prostaglandin F in the blood of heifers.
J. Reprod. Fert. 49, 17 - 24

NISSENSON, R., FLOURET, G. und HECHTER, O. (1978)
Opposing effects of estradiol and progesterone on oxytocin receptors in rabbit uterus.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 75,2044 - 2048

OLIVECRONA, H. (1957)
Paraventricular nucleus and pituitary gland.
Acta Physiol. Scand. Suppl. 136, 1 - 178

OLIVER, G. und SCHÄFER, E.A. (1895)
On the physiological action of extracts of pituitary body and certain other glandular organs.
J. Physiol., London 18, 277 - 279

OTT, T. und SCOTT, J.C. (1909)
The actions of glandular extracts upon the contractions of the uterus.
J. Exptl. Med. 11, 326 - 330

OTT, T. und SCOTT, J. C. (1910)
The action of infundibulin upon the mammary secretion.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 8, 48 - 49

PIRON - BOSSUYT, C. BOSSUYT, A. BRAUMAN, H. und VAN DEN DRIESS R. (1976)
Development of a radio-immuno-assay for oxytocin.
Ann.Endocrinol., Paris 27, 389 - 394

PRILUSKY, J. und DEIS, R.P. (1976)
Inhibitory effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on oxytocin release and on milk ejection in lactating rats.
J. Endocr. 69, 395 - 399

RECHARDT, L. (1969)
Electron microskopic and histochemical observations on the supraoptic nucleus of normal and dehydrated rats.
Acta Physiol. Scand. 329, 1 - 79

RIGOR, E.M. und CLEMENTE, R.R. (1964)
The effect of oxytocin injections on the oestrus cycle of g
5. Congr. intern. reprod. anim., Trento, Vol. 3, 364 - 366

ROBERTS, J.S. (1971 a)
Saisonal variations in the reflexive release of oxytocin an
in the effect of estradiol on the reflex in goats.
Endocrinology 89, 1029 - 1033

ROBERTS, J.S. (1971 b)
Progesterone inhibition of oxytocin release during vaginal distention: evidence for a central site of action.
Endocrinology 89, 1137 - 1141

ROBERTS, J.S. (1973)
Functional integrity of the oxytocin releasing - reflex in goats: dependence on estrogen.
Endocrinology 93, 1309 - 1314

ROBERTS, J.S. (1974)
Divergent effects of infused progesterone on the reflexive release of oxytocin in ovariectomized goats variously treated with 17ß-estradiol.
Endocrinology 94, 1531 - 1535

ROBERTS, J.S. (1975)
Cyclical fluctuations in reflexive oxytocin release during the estrous cycle of the goat.
Biol. Reprod. 13, 314 - 317

ROBERTS, J.S. BARCIKOWSKY, B., WILSON, L., SKARNES, R.C. und McCRACKEN, J.A. (1975)
Hormonal and related factors affecting the release of prostaglandin $F_{2\alpha}$ from the uterus.
J. Steroid. Biochem. 6, 1091 - 1097

ROBERTS, J.S. und McCRACKEN, J.A. (1976)
Does prostaglandin $F_{2\alpha}$ released from the uterus by oxytocin mediate the oxytocic action of oxytocin?
Biol. Reprod. 15, 457 - 463

ROBERTS, J.S., McCRACKEN, J.A., GAVAGAN, J.E. und SOLOFF, M.S. (1976)
Oxytocin-stimulatet release of prostaglandin $F_{2\alpha}$ frome ovine endometrium in vitro: Correlation with estrus cycle and oxytocin receptor binding.
Endocrinology 99, 1107 - 1114

ROBERTS, J.S. und SHARE, L. (1968)
Oxytocin in plasma of pregnant, lactating and cycling ewes during vaginal stimulation.
Endocrinology 83, 272 - 278

ROBERTS, J.S. und SHARE, L. (1969)
Effects of progesterone and estrogen on blood levels of oxytocin during vaginal distension.
Endocrinology 84, 1076 - 1081

ROBERTS, J.S. und SHARE, L. (1970)
Inhibition by progesterone of oxytocin secretion during vaginal stimulation.
Endocrinology 87, 812 - 815

ROBINSON, I.C.A.F. (1980)
The development and evaluation of a sensitive and specific radioimmunassay for oxytocin in unextracted plasma.
J. of Immunoassay 1, 323 - 347

ROBINSON, A.G. ZIMMERMAN, R.A. und FRANTZ, A.G. (1971)
Physiologie investigations of posterior pituitary binding proteins neurophysin I and neurophysin II.
Metab. Clin. Exp. 20, 1148 - 1155

RORIE, D. und NEWTON, M. (1965)
A new method for the quantitative estimation of oxytocin.
Anat. Rec. 151, 407

RYDEN, G. und SJOHOLM, I. (1962)
Assay of oxytocin by rat mammary gland in vitro.
Br. J. Pharmacol. 19, 136 - 141

RÜSSE, M. (1968)
Zur vegetativen Regulation des Myometriums.
T. Tierz. Züchtungsbiol. 84, 307 - 318

RÜSSE, M. (1979)
Physiopathology of parturition.
In: Physiology and control of parturition in domestic ani
F. Ellendorf, M. Taverne und D. Smidt (Eds.), pp 149 -
Elsevier, Amsterdam - Oxford - New York.

SACHS, H. FAWCETT, P., TABATAKE, Y. und PORTANOVA, R. (1969)
Biosynthesis and release of vasopressin and neurophysin.
Recent Prog. Horm. Res. 25, 447 - 491

SCHÄFER, E.A. (1915)
Note on the preceding paper by Simpson and HILL: The mode of action of pituitary extract on the mammary gland.
Quart. J. Expl. Physiol. 8, 379 - 381

SCHÄFER, E.A. und MACKENZIE, K. (1911)
The action of animal extracts on milk secretion.
Proc. Roy. Soc., London, Ser. B. 84, 16 - 22

SCHAMS, D. und KARG, H. (1981)
Hormonal responses following treatment with different luteolytic active prostaglandin - analogous for cycle regulation in cattle
Proceedings of the Intern. Symposium " Steroids in animal Production " 27 - 30 April 1980 ;
Warschau, edt. Henry Jasiorowski, 95.

SCHAMS, D. und PROKOPP, A. (1979)
Oxytocin determination by RIA in cows around parturition.
In: Physiology and control of parturition in domestic animals.
D. Ellendorf, M. Taverne and D. Smidt (EDS.) pp 267 - 270
Elsevier, Amsterdam - Oxford - New York

SCHAMS, D. SCHMIDT-POLEX, B. und KRUSE, V. (1979)
Oxytocin determination by radioimmunassay in cattle.
Acta Endocr. 92, 258 - 270

SCHAMS, D., LAHLOU-KASSI, A. und GLATZEL, P. (1982)
Oxytocin concentrations in peripheral blood during the estrous cycle and after ovariectomy in two breeds of sheep with low and high fecundity.
J. Endocrin. 92, 9 - 13

SCHAMS, D. (1983)
Oxytocin determination by radioimmunassy
III. Improvement to subpicogram sensitivity and applicatio
to blood levels in cyclic cattle.
Acta Endocr. 103, 180 - 183

SCHAMS, D. PROKOPP, S. und BARTH, D. (1983 a)
The effect of active and passive immunisation against oxyt
on ovarian cyclicity in ewes.
Acta Endocr. 103, 337 - 344

SCHAMS, D. WALTERS, D.L., SCHALLENBERGER, E., BULLERMANN, B.
und KARG, H. (1983 b)
Ovarian oxytocin in the cow.
Acta Endocr. 102, Suppl. 253, 147

SCHARRER, E. und SCHARRER, B. (1954)
Hormones produced by neurosecretory cells.
Recent Progr. Horm. Res. 10, 183 - 240

SEIFERLE, E. (1975)
Nervensystem, Sinnesorgane, endocrine Drüsen.
In: Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Bd. 4; Hrsg.R. Ni
A. Schummer, E. Seiferle, Paul Parey, Berlin und Hambu

SEMM, K. (1961)
The significance of oxytocinase in pregnancy and labour.
In: Oxytocin, Eds. R. Caldeyro-Barcia and H. Heller, pp 33
340, Pergamon Press, Oxford

SHARMA, S.C. und FITZPATRICK, R.C. (1974)
Effect of estradiol-17ß and oxytocin treatment on prostagl
alpha release in the anoestrous ewe.
Prostaglandins 6, 97 - 105

SHELDRICK, E.L., MITSCHELL, M.D. und FLINT, A.P.F. (1980)
Delayed luteal regression in ewes immunized against oxyto
J. Reprod. Fert. 59, 37 - 42

SHELDRICK, E.L. und FLINT, A.P.F. (1981)
Circulating concentrations of oxytocin during the estrous cycle and early pregnancy in sheep.
Prostaglandins 22, 631 - 636

SIMMONS, K.R. und HANSEL, W. (1964)
The nature of the luteotrophic hormone in the bovine.
J. Anim. Sci. 23, 136 - 141

SMALL, M.G.P., GAVAGAN, J.E. und ROBERTS, J.S. (1978)
Oxytocin-stimulated production of prostaglandin $F_{2\alpha}$ by isolated endometrium of rabbit: modulation by ovarian steroids.
Prostaglandins 15, 103 - 112

SMITH, M.W. (1961)
Some properties of rat mammary tissue.
Nature 190, 541

SMITH, D.G. (1967)
Carbamylation of amino and tyrosin hydroxyl groups. Preparation of an inhibitor of oxytocin with no intrinsic activity on the isolated uterus.
J. Biol. Chem. 242, 1579 - 1591

SMITH, C.W. CHAN, S. und WALTER, R. (1977)
Dose response behaviour on the isolatet rat uterus of oxytocin analogs with modifications at binding sites.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 203, 120 - 124

SOKOL, H.W. und VALTIN, H. (1967)
Evidence for the synthesis of oxytocin and vasopressin in separate neurons.
Nature 214, 314 - 316

SOLOFF, M.S. und PEARLMUTTER, A.F. (1979)
Biochemical actions of neurohypophysial hormones and neurophysin.
In: Biochemical actions of hormones, Ed. G. Litweck, Vol. 6
pp 266 - 233

STAPLES, R.E., McENTEE, K. und HANSEL, W. (1961)
Luteal function as related to pituitary and ovarian cytolog
and embryo development in the bovine.
J.Dairy Sci. 44, 2049 - 2057

STORMSHAK, F. KELLY, H.E. und HAWK, H.W. (1969)
Supression of ovine luteal function by 17ß-estradiol.
J. Anim. Sci. 29, 476 - 478.

TUPPY, H. (1953)
The amino acid sequence in oxytocin.
Biochem. Biophys. Acta (Amst.) 11, 449 - 450

TUPPY, H. und NESVADBA, H. (1957)
Über die Aminopeptidaseaktivität des Schwangerenserums und
ihre Beziehungen zu dessen Vermögen, Oxytocin zu inaktivier
Mh. Chem. 88, 977 - 988

UTTENTHAL, L.O. und HOPE, D.B. (1970)
The isolation of three neurophysins from porcine posterior
pituitary lobes.
Biochem. J. 116, 899 - 909

VALTIN, H. (1967)
Hereditary hypothalamic diabetes insipidus in rats (Brattle
strain). A useful experimental model.
Am. J. Med. 42, 814 - 827

VALTIN, H. SAWYER, W.H. und SOKOL, H.W. (1965)
Neurohypophysial principles in rats homozygous and hetero-
zygous for hypothalamic diabetes insipidus (Brattleboro st
Endocrinology 77, 701 - 705

VALTIN, H. STEWART, J. und SOKOL, H.W. (1974)
Genetic control of the production of posterior pituitary
principles.
In: Handbook of Physiology, section 7: Endocrinology, Volu
The Pituitary Gland and its neuroendocrine control, Pa
pp 131 - 171, American Physiological Society 1974.

VANDESANDE, F., DIERICHX, K. und DE MEY, J. (1974)
Identification of the vasopressin-neurophysin II and the oxytocin-neurophysin I producing neurons in the bovine hypothalamus.
Cell. Tiss. Res. 156, 189 - 200

VAN DONGEN, C.G. und HAYS, R.L. (1966)
Oxytocic activity in unextracted blood plasma during calving.
J. Repr. Fert. 11, 317 - 323

VANE, J.R. und WILLIAMS, K.I. (1973)
The contribution of prostaglandin production to contractions of the isolatet uterus of the rat.
Br. J. Pharmac. 48, 629 - 639

WAGNER G. und FUCHS, A.-R. (1968)
Effect of ethanol on uterine activity during suckling in post-partum women.
Acta Endocr. 58, 133 - 141

WALTER, R. und SHLANK, H. (1971)
In vivo inactivation of oxytocin.
Endocrinology 89, 990 - 995

WATHES, D.C. und SWANN, R.W. (1982)
Is oxytocin an ovarian hormone?
Nature 297, 225 - 227

WEBB, R., MITSCHELL, M.D., FALCONER, J. und ROBINSON, J.S. (1981)
Temporal relationships between peripheral plasma concentrations of oxytocin, progesterone and 13, 14-dihydro-15-prostaglandin $F_{2\alpha}$ during the oestrus cycle and early pregnancy in the ewe.
Prostaglandins 22, No. 3, 443 - 453

WHALLEY, E.T. (1978)
The action of bradykinin and oxytocin on the isolated whole uterus and myometrium of the rat in oestrus.
Brit. J. Pharmacol. 64, 21 - 28

YAMAGUCHI, K. AKAISHI, T. und NEGORO, H. (1979)
Effect of estrogen treatment on plasma oxytocin and vasopressin in ovariectomized rats.
Endocrinol. Japon. 26, 197 - 205

ZEROBIN, K. (1976)
Physiologie der Fortpflanzung
In: Lehrbuch der Veterinärphysiologie, Hrsg. A. Scheunert u
A. Trautmann, pp 710 - 768; Paul Parey Berlin/Hamburg 1

Herrn Prof. Dr. D. Schams und Herrn Prof. Dr. H. Karg möchte ich für die Überlassung des Themas sowie für die tatkräftige Unterstützung beim Zustandekommen der vorliegenden Dissertation danken.

Desweiteren gilt mein Dank allen Mitarbeitern im Labor von Prof. Dr. D. Schams, die mir bei der Einarbeitung und Durchführung der Untersuchungen mit Rat und Tat zur Seite standen, insbesondere Herrn Dr. E. Schallenberger Herrn H. Mayer, Herrn K. Keil und Fräulein I. Danner.

Für die Anfertigung der Zeichnungen bin ich Herrn Oberpriller zu großem Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Bernhard Georg Bullermann

19. 10. 54 geboren als Sohn von
Dr. med. vet. Georg Bullermann und Anna Bullermann, geb. Holler, in Deggendorf.

1960 Einschulung in die Volksschule Ruhmannsfelden

1964 Volksschule Fürstenstein

1965 Comenius Gymnasium Deggendorf

1974 Abitur

1974 Wehrdienst in Cham/Bogen

1975 1 Semester Landwirtschaftsstudium an der Techn. Univ. München in Freising-Weihenstephan

1976 Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

1982 Staatsexamen und Approbation als Tierarzt

1982 Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Physiologie der Süddeutschen Versuchs- und Forschungsanstalt für Milchwirtschaft Weihenstephan der TU München

Seit 1. 7. 1983 als prakt. Tierarzt in Viechtach niedergelassen.